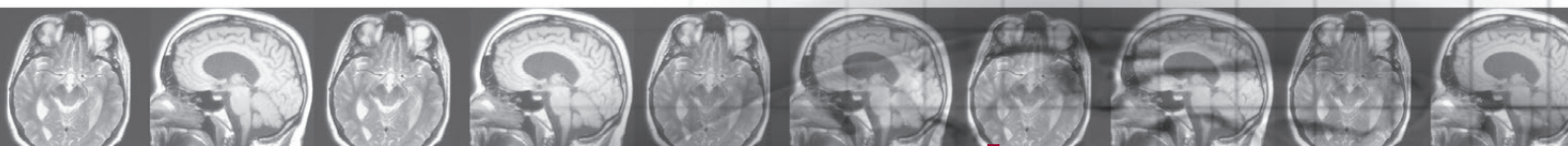


NEURON



www.neuron.be

Langetermijncontrole van goedaardige intracraniale tumoren na radiochirurgische behandeling met Gamma Knife

Nicolas Massager

Neurogene orthostatische hypotensie en de behandeling ervan

Jean-Michel Senard

Stamcellen voor patiënten na een hersenberoerte: huidige stand van zaken

Robin Lemmens

Neuron ook op
internet



Vol 19 - nr 5 - 2014
15 juni - 15 juli 2014

Cymbalta™
duloxetine HCl

strattera®
atomoxetine HCl

ZYPAdhera™
Olanzapine Powder and Solvent for
Prolonged Release Suspension for Injection

Lilly

ens/elb/109-MARCH 2014

Maandelijks - Verschijnt niet in januari en juli
Afgiftekantoor Charleroi X - P301156
ISSN 1372-4185

DAT WAS VANDAAG. EN MORGEN?

Publieksprijs: € 854,29
Remgeld actief: € 11,80*
Remgeld Omnio: € 7,80*
* Geen supplement



TEVA



uw
partner
in MS

Het gaat om goede dagen,
niet om verloren dagen



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Copaxone 20 mg/ml oplossing voor injectie in een gevulde spuit. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg glatiramer acetaat* overeenkomend met 18 mg glatiramer base per gevulde spuit. *Glatiramer acetaat is het acetaat zout van synthetische polipeptiden bestaande uit 4 natuurlijke aminozuren: L-glutaminezuur, L-alanine, L-tyrosine en L-lysine in molaire fracties variërend van respectievelijk 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 en 0,300-0,374. Het gemiddelde molecuul gewicht van glatiramer acetaat ligt tussen de 5.000-9.000 Dalton. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. Gevulde spuit. Heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes. **KLINISCHE GEGEVENS:** **Therapeutische indicaties:** Copaxone is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve multiple sclerose (CDMS). Copaxone is geïndiceerd ter vermindering van de frequentie van het aantal recidieven bij ambulante patiënten (bijv. die zonder hulp kunnen lopen) met relapsing-remittende multiple sclerose (MS). In klinische studies werd dit gekenmerkt door tenminste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren. Copaxone is niet geïndiceerd bij patiënten met de primair of secundair progressieve MS. **Dosering en wijze van toediening:** **Dosering:** De aanbevolen dosering bij volwassenen is 20 mg glatiramer acetaat (1 gevulde spuit), toegediend als subcutane injectie eenmaal daags. Op dit moment is het onbekend hoe lang de patiënt dient te worden behandeld. De beslissing om de behandeling langdurig voort te zetten, dient per patiënt te worden genomen door de behandelend arts. **Pediatrische patiënten:** Kinderen en adolescenten: Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische of farmacokinetische studies uitgevoerd met kinderen en adolescenten. Echter, een beperkt aantal gegevens uit de literatuur suggereert bij gebruik van 20 mg Copaxone subcutaan per dag, het veiligheidsprofiel bij adolescenten (12 tot 18 jaar) gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen. Over het gebruik van Copaxone bij kinderen onder de 12 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag Copaxone niet gebruikt worden bij kinderen onder de 12 jaar. **Oudere patiënten:** Copaxone is niet specifiek onderzocht bij ouderen. **Patiënten met een verminderde nierfunctie:** Copaxone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **Wijze van toediening:** De patiënten dienen instructies te krijgen met betrekking tot zelfinjectie technieken en dienen de eerste keer dat zij zichzelf injecteren en tot 30 minuten daarna onder toezicht te staan van een arts of verpleegkundige. Elke dag dient een andere injectieplaats te worden gekozen, om de kans op irritatie of pijn op de injectieplaats te verminderen. Plaatsen waar de patiënt zichzelf kan injecteren zijn buik, arm, heup en dijbeen. **Contra-indicaties:** Copaxone is gecontra-indiceerd bij: overgevoeligheid voor glatiramer acetaat of voor mannitol; zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** Bij alle klinische onderzoeken werden reacties op de injectieplaats als meest frequente bijwerking waargenomen en deze werden door een meerderheid van de patiënten, die Copaxone kregen toegediend, gemeld. Bij gecontroleerde studies was het aantal patiënten dat een dergelijke reactie minstens één keer meldde, hoger na behandeling met Copaxone (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in Copaxone behandelde patiënten vs. placebo behandelde patiënten: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking

en overgevoeligheid. Een zogenaamde Onmiddellijke Post-Injectie Reactie is beschreven. Dit is een reactie die gepaard gaat met tenminste één of meer van de volgende symptomen: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspnoe, palpities of tachycardie. Deze reactie kan binnen enkele minuten na injectie van Copaxone optreden. Eén of meer van deze symptomen van deze Onmiddellijke Post-Injectie Reactie werd tenminste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die Copaxone kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep. De individuele componenten van de Onmiddellijke Post-Injectie Reactie zijn in de tabel weergegeven onder de betreffende frequentie. Alle bijwerkingen, welke vaker werden gemeld in Copaxone versus placebo behandelde patiënten worden weergegeven in onderstaande tabel. Deze gegevens zijn verkregen uit vier belangrijke, dubbelblind, placebogecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 509 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. Drie studies in relapsing-remittende MS (RRMS) includeerden in totaal 269 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 35 maanden. De vierde studie in patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS, includeerden 243 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. De aangegeven frequenties zijn als volgt: **Zeër vaak** : >1/10, **Vaak** : > 1/100, ≤ 1/10, **Soms** : > 1/1000, ≤ 1/100. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** **Zeër vaak** : Griep, Infectie **Vaak** : Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex*, Otitis media, Rhinitis, Tandabsces, Vaginale candidiasis* **Soms** : Absces, Cellulitis, Furunculosis, Herpes zoster, Pylonefritis **Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):** **Vaak** : Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma **Soms** : Huid carcinoom **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:** **Vaak** : Lymfadenopathie* **Soms** : Leukocytose, leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfolgie **Immuunsysteem-aandoeningen:** **Vaak** : Allergische reactie **Endocriene aandoeningen:** **Soms** : Struma, Hyperthyroidie **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** **Vaak** : Anorexie, Gewichtstoename* **Soms** : Alcoholintolerantie, Licht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumspiegel, Verlaagde serumferritinespiegel **Psychische stoornissen:** **Zeër vaak** : Angst*, Depressie **Vaak** : Nervositeit* **Soms** : Abnormale dromen, Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordneigingen **Zenuwstelsel-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Hoofdpijn **Vaak** : Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor* **Soms** : Carpale tunnel syndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegingsstoornis, Spierkrampen, Neuritis, Neuromusculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuwverlamming, Stupor, Gezichtsveldstoornis **Oogaandoeningen:** **Vaak** : Diplopie, Oogaandoening* **Soms** : Cataract, Corneale lesie, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Mydriasis, Optische atrofie **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:** **Vaak** : Ooraandoening **Hartaandoeningen:** **Vaak** : Palpities*, Tachycardie* **Soms** : Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie **Bloedvat-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Vasodilatatie* **Soms** : Spataderen **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Dyspnoe* **Vaak** : Hoest, Seizoensrhinitis **Soms** : Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme,

Longaandoening, Ademhalingsstoornis **Maag-darmstelsel-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Nausea* **Vaak** : Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, braken* **Soms** : Colitis, darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesophagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren **Lever- en galaandoeningen:** **Vaak** : Abnormale leverfunctietesten **Soms** : Cholelithiasis, Leververgroting **Huid- en onderhuid-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Rash* **Vaak** : Bloeduitstorting, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria **Soms** : Angioedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huid nodule **Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** **Zeër vaak** : Artralgie, Rugpijn* **Vaak** : Nekpijn **Soms** : Artritis, Bursitis, Pijn in de flanken, Spieratrofie, Osteoartritis **Nier- en urineweg-aandoeningen:** **Vaak** : Aandrang tot mictie, Pollakisurie, Urine retentie **Soms** : Hematurie, Nefrolithiasis, Urinewegaandoening, Urineafwijking **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:** **Soms** : Abortus **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** **Soms** : Gespannen borsten, Impotentie, Bekkenverzakking, Priapisme, Prostaataandoening, Afwijking van uitstrijking van de baarmoederhals, Testisaandoening, Vaginale bloeding, Vulvovaginale aandoening **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** **Zeër vaak** : Asthenie, Pijn op de borst*, Reactie op de injectieplaats*[§] **Pijn*** **Vaak** : Rillingen*, Oedeem in het gezicht*, Atratie op de injectieplaats*, Lokale reactie*, Perifeer oedeem, Oedeem, Pyrexie **Soms** : Cyste, Kater gevoel, Hypothermie, Ontsteking, Necrose op de injectieplaats, Slijmvliesaandoening **Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:** **Soms** : Post vaccinatie syndroom. – * Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de Copaxone behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder het symbool * hebben een verschil van ≤ 2%. [§] De term "Reactie op de injectieplaats" (verschillende soorten) omvat alle bijwerkingen die plaatsvinden op de injectieplaats, uitgezonderd "atrofie op de injectieplaats" en "Necrose op de injectieplaats", welke apart in de tabel zijn weergegeven. [†] Dit heeft betrekking op termen die gerelateerd zijn aan gelokaliseerde lipotrofie op de injectieplaatsen. In de vierde studie die hierboven wordt vermeld, werd de placebo-gecontroleerde periode gevolgd door een open-label behandelingsfase. Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van Copaxone waargenomen tijdens de open-label follow-up periode gedurende maximaal 5 jaar. Meldingen van anafylactoïde reacties die zelden (>1/10.000, <1/1000) voorkomen zijn verzameld van MS patiënten behandeld met Copaxone in ongecontroleerde klinische studies en uit postmarketing ervaring met Copaxone. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroeepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-fgmp.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Teva Pharmaceuticals Ltd, Ridings Point Whistler Drive Castleford West Yorkshire WF10 5HX Verenigd Koninkrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BE260881 **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST:** mei 2013 **BE/CPX/13/0022(1)**TevaPharma-December2013

Redacteurs

Jean-Emile Vanderheyden
Alex Van Nieuwenhove
neuron@rmnet.be

Adjunct-redacteur

Pierre-Emmanuel Dumortier

Productie

Witold de Campo

Coördinatie

Ruth Vannieuwenborg

Sales Manager

Catherine Motte
sales@rmnet.be

Publiciteit

Valérie Wets

Medical Director

Dominique-Jean Bouilliez

Verantwoordelijk Uitgever

Dokter V Leclercq

Jaarlijks abonnement

abonnement@rmnet.be
€120

Alle rechten voorbehouden,
inclusief vertalingen, zelfs gedeeltelijk.
Verschijnt eveneens in het Frans.

De verantwoordelijkheid voor
de artikelen in Neuron berust bij
de auteurs. Vanwege de snelle evolutie
van de medische wetenschap, is het aan
te bevelen de diagnostische richtlijnen
te toetsen aan de huidige stand van de
wetenschap.



Copyright
Reflexion Medical Network
Varenslaan 6
1950 Kraainem
02/785.07.20

N2116N

URGENTIE STIJGT VOOR KINDERPSYCHIATRISCHE URGENTIEZORG

Kinderpsychiatrische stoornissen komen vaak voor. Zo wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gesteld dat 5 tot 20% van de kinderen en adolescenten in landen met een hoog inkomen nood hebben aan geestelijke gezondheidszorg (1). Ondanks een toenemend gebruik van kinderpsychiatrische zorg, kan de GGZ niet tegemoetkomen aan de noden (1). Voor jongeren tussen de 10 en de 24 jaar is suïcide de tweede meest voorkomende doodsoorzaak wereldwijd (2). België is bovendien bij de koplopers als het over het aantal zelfdodingen gaat (3). Er is dan ook meer nood aan een beter uitgebouwde kinderpsychiatrische urgentiezorg.

Binnen- en buitenlands onderzoek tonen een toenemend gebruik aan van de spoedgevallendiensten voor kinderpsychiatrische urgenties (4, 5). Recent Leuvens onderzoek toont een toename van het gemiddeld aantal kinderpsychiatrische aanmeldingen van 1 à 2 (2003-2004) naar 4 (2005-2008) per week. Een groot deel van de aanmeldingen melden zich op de spoedgevallendienst met ernstige klachten, zoals suïcidaliteit (26-61%) of agressie tegenover anderen (5-7). Spoedgevallendiensten zijn dan ook belangrijke plaatsen voor het opsporen en de behandeling van suïcidaliteit (8). Newton e.a. evalueren in een systematische review de effectiviteit van interventies voor suïcidaliteit op spoedgevallendiensten (9). Bruginterventies, waarbij er een gezinstherapeutische interventie op de spoedgevallendienst plaatsvindt en er door middel van telefonische en ambulante contacten een overbrugging gemaakt wordt naar de ambulante GGZ, blijken de meest belovende interventies om de continuïteit van zorg te verbeteren (9, 10).

In het laatste decennium, mede onder impuls van het KCE over 'Spoedeisende psychiatrische hulp voor kinderen en adolescenten' (11), zijn er reeds verschillende projecten ontstaan om de opvang van kinderpsychiatrische urgenties te verbeteren. Desondanks zijn er in België nog veel spoedgevallendiensten waar er geen afspraken gemaakt zijn over de opvang van kinderpsychiatrische urgenties en er geen beroep gedaan kan worden op kinderpsychiatrische expertise. Algemene ziekenhuizen hebben vaak geen kinderpsychiater in dienst en nog minder ziekenhuizen hebben kinderpsychiatrische opnamemogelijkheden. Er is dan ook nood aan een samenwerkingsverband tussen een kinderpsychiatrisch netwerk en de spoedgevallendiensten om kinderpsychiatrische urgenties op te vangen.

Het organiseren van kinderpsychiatrische urgentiezorg is complex en bevat nog verschillende hindernissen. Eerst en vooral is het belangrijk de kinderpsychiatrische urgentie beter te voorkomen door een sterkere jeugdzorg en een sterker ambulant GGZ-netwerk uit te bouwen, waarin ruimte gecreëerd wordt om kinderen en jongeren in crisis vlot te laten instromen. Als de urgentie zich dan toch voordoet, is er nood aan urgentiezorg. Een 24u-wachtdienst kan fungeren als toegangspoort in samenwerking met spoed-gevallendiensten, maar dit kan enkel met de nodige omkadering, verwijzingsmogelijkheden en een breed draagvlak onder de kinderpsychiaters. Er is echter nog geen wetenschappelijke consensus over hoe kinderpsychiatrische urgentiezorg moet worden georganiseerd (12). Wel kunnen we ervan uitgaan dat er een brede waaier van complementaire zorgmodellen nodig zal zijn met mogelijkheden om te verwijzen voor bruginterventies, intensieve *outreaching* en voor een kortdurende urgentieopname of dagopname (9, 12, 13).

Pieter Cuypers

Kinder- en jeugdpsychiater en gezinstherapeut in de Communicatiegroep te Hasselt, het VGGZ-CGG te Hasselt en het Mariaziekenhuis Noord-Limburg te Overpelt

Referenties

1. World Health Organization, Atlas: Child and Adolescent Mental Health Resources: Global Concerns: Implications for the future. World Health Organization: Geneva. 2005.
2. Patton, G.C. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2009. 374(9693): 881-92.
3. World Health Organization. Suicide rates per 100,000 by country, year and sex (Table). 2011 2014-02-28; Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide_rates/en/.
4. Sills M.R., Bland, S.D. Summary statistics for pediatric psychiatric visits to US emergency departments, 1993-1999. *Pediatrics*, 2002. 110, e40 DOI: 10.1542/peds.110.4.e40.
5. Cuypers P.J., Danckaerts M., Sabbe M., Demyttenaere K., Bruffaerts, R. The paediatric psychiatric emergency population in a university teaching hospital in Belgium (2003-2008). *Eur J Emerg Med*, 2013.
6. Lee J., Korczak D. Emergency physician referrals to the pediatric crisis clinic: reasons for referral, diagnosis and disposition. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 2010;19(4):297-302.
7. Mansbach J.M., Wharff E., Austin S.B., Ginnis K., Woods, E.R. Which psychiatric patients board on the medical service? *Pediatrics*, 2003;111(6):693-98.
8. Larkin, G.L. en A.L. Beautrais, Emergency departments are underutilized sites for suicide prevention. *Crisis*, 2010. 31(1):1-6.
9. Newton A.S., Hamm M.P., Bethell J., et al. Pediatric Suicide-Related Presentations: A Systematic Review of Mental Health Care in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, 2010;56(6):649-59.
10. Asarnow J.R., Baraff L.J., Berk M., et al. An emergency department intervention for linking pediatric suicidal patients to follow-up mental health treatment. *Psychiatric Services*, 2011;62(11):1303-9.
11. Deboutte D., Smet M., Walraven S., et al. Spoedisende psychiatrische hulp voor kinderen en adolescenten, H.S.R. (HSR), Editor. 2010, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): Brussels.
12. Janssens A., Hayen S., Walraven V., et al. Emergency psychiatric care for children and adolescents: a literature review. *Pediatr Emerg Care*, 2013;29(9):1041-50.
13. Bruffaerts R., Sabbe M., Demyttenaere K. Emergency psychiatry in the 21st century: critical issues for the future. *European Journal of Emergency Medicine*, 2008;15(5):276-8.

Sipralexa[®]

escitalopram

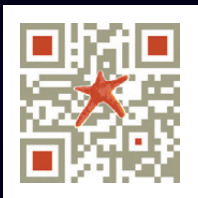
**Vanaf
01/10/14
GOEDKOOP
GENEESMIDDEL**

	Publieksprijs
10 mg X 28	24,94 euro
10 mg X 56	35,87 euro
10 mg x 98	57,76 euro
20 mg x 28	35,87 euro
20 mg x 98	83,91 euro

EEN GOEDE KEUZE VOOR UW PATIENTEN!



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Sipralexa 10 mg – 20 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat respectievelijk 10 mg of 20 mg escitalopram (in oxalaatvorm). **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tabletten. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Behandeling van depressieve episodes. Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie. Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie). Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De veiligheid van doses van meer dan 20 mg per dag werd niet aangetoond. Sipralexa wordt toegediend als éénmalige dosis per dag en mag met of zonder voedsel worden ingenomen. Depressieve episodes: De gebruikelijke dosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag. Gewoonlijk wordt de antidepressieve respons na 2-4 weken bereikt. Na het verdwijnen van de symptomen, is nog een behandeling van minstens 6 maanden vereist voor consolidatie van de respons. Paniekstoornis met of zonder agorafobie: Aanbevolen wordt om tijdens de 1ste week een aanvangsdosis van 5 mg toe te dienen en de dosering daarna op te voeren tot 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis nog verder worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. De maximale doeltreffendheid wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. De behandeling duurt meerdere maanden. Sociale angststoornis: De gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal per dag. Normaal zijn 2-4 weken nodig om de symptomen te verlichten. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag nadien deze dosis worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en daarom wordt een behandeling gedurende 12 weken aanbevolen om de respons te consolideren. Lange termijn behandeling van responders werd onderzocht over 6 maanden en kan voor een patiënt individueel overwogen worden om herval te vermijden; het nut van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Sociale angststoornis is een welbepaalde diagnostische term voor een specifieke aandoening, welke niet mag worden verward met overdreven verlegenheid. Farmacotherapie is enkel aangewezen wanneer de aandoening de professionele en sociale activiteiten significant bemoeilijkt. De plaats van deze behandeling vergeleken met cognitieve gedragstherapie werd niet bepaald. Farmacotherapie maakt deel uit van een algemene therapeutische strategie. Gegeneraliseerde angststoornis: De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag deze dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Lange termijn behandeling bij responders werd gedurende minstens 6 maanden onderzocht bij patiënten die 20 mg/dag toegediend kregen. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Obsessieve-compulsieve stoornis: De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag. Gezien obsessieve compulsieve stoornis een chronische aandoening is, moeten patiënten voldoende lang behandeld worden om te verzekeren dat ze symptoomvrij zijn. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Oudere patiënten (> 65 jaar): Een begin dosis is 5 mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 10 mg per dag. De doeltreffendheid van Sipralexa in sociale angststoornis werd in deze populatie niet onderzocht. Kinderen en adolescenten (< 18 jaar): Sipralexa dient niet te worden gebruikt in de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Verminderde nierfunctie: Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig nierfalen (CLCR lager dan 30 ml/min). Verminderde leverfunctie: Een begin dosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en een extra zorgvuldige titratie van de dosis wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Trage metaboliseerders van CYP2C19: Voor patiënten, gekend als trage metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19, wordt een begin dosis van 5 mg per dag gedurende de twee eerste weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten van de behandeling: Abrupt stoppen moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis progressief worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken, teneinde het risico op mogelijke discontinueringssymptomen te verminderen (zie "Bijwerkingen"). Als onverdraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging of van het stoppen van de behandeling, kan een hervatten van de voorheen voorgeschreven dosis worden overwogen. Daarna kan de arts de dosis aan een geleidelijker tempo verder verlagen. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige behandeling met niet selectieve, irreversibele mono-amino-oxidase inhibitoren (MAO-remmers) is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom gepaard met agitatie, tremor, hyperthermie, enz. De combinatie van escitalopram met reversibele MAO-A inhibitoren (vb. moclobemide) of de reversibele niet selectieve MAO inhibitor, linezolid, is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom. Escitalopram is tegenaangewezen voor patiënten met een gekend QT-intervalverlenging en een aangeboren verlengd QT-syndroom. Het gebruik van escitalopram met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen is tegenaangewezen. **BIJWERKINGEN** Ongewenste effecten zijn het frequentst tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen gewoonlijk in ernst en frequentie af bij het voortzetten van de behandeling. De bijwerkingen die gekend zijn voor de SSRI's en die ook werden gerapporteerd voor escitalopram zowel in de placebo gecontroleerde klinische studies als de spontane post-marketing bijwerkingen worden hierna weergegeven volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; deze zijn niet placebo-gecorrigeerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen: niet bekend: trombocytopenie. Immuunsysteem-aandoeningen: zelden: anafylactische reactie. Endocrien en stofwisselings-aandoeningen: vaak: verminderde eetlust, verhoogde eetlust, gewichtstoename. Soms: gewichtsafname. Niet bekend: hyponatriëmie, anorexie¹. Psychische stoornissen: vaak: angst, rusteloosheid, abnormale dromen. Vrouw en man: verminderd libido. Vrouw: anorgasmie. Soms: bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwarde toestand. Zelden: agressie, depersonalisatie, hallucinatie. Niet bekend: manie, zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag². Zenuwstelsel-aandoeningen: zeer vaak: hoofdpijn. Vaak: insomnie, somnolentie, duizeligheid, paresthesiën, tremor. Soms: smaakstoornis, slaapstoornis, syncopie. Zelden: serotoninesyndroom. Niet bekend: dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/akathisie¹. Oogaandoeningen: soms: mydriase, gezichtsstoornis. Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: soms: tinnitus. Hartaandoeningen: soms: tachycardie. Zelden: bradycardie. Niet bekend: electrocardiogram verlengd QT, ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes. Bloedvat-aandoeningen: niet bekend: orthostatische hypotensie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: vaak: sinusitis, geeuwen. Soms: epistaxis. Maagdarmsstelsel-aandoeningen: zeer vaak: nausea. Vaak: diarree, obstipatie, braken, droge mond. Soms: gastrointestinale hemorrhagieën (waaronder rectale hemorrhagie). Lever- en galaandoeningen: niet bekend: hepatitis, abnormale leverfunctietesten. Huid- en onderhuid-aandoeningen: vaak: verhoogd zweten. Soms: urticaria, alopecia, rash, pruritus. Niet bekend: ecchymose, angio-oedeem. Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: vaak: arthralgie, myalgie. Nier- en urineweg-aandoeningen: niet bekend: urineretentie. Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen: vaak: man: ejaculatiestoornis, impotentie. Soms: vrouw: metrorragie, menorrhagie. Niet bekend: galactorroe. Man: priapisme. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: vermoeidheid, koorts. Soms: oedeem. ¹ Deze effecten werden gerapporteerd voor de therapeutische klasse van de SSRI's. ² Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met escitalopram of kort na het onderbreken van de behandeling. QT-intervalverlenging: Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie "Contra-indicaties"). Breuken: Epidemiologische studies, in hoofdzaak uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend. Discontinueringssymptomen die werden gezien na het stoppen van de behandeling: Stopzetten van SSRI's/SNRI's (vooral indien abrupt) leidt over het algemeen tot het optreden van discontinueringssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesiën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapproblemen (waaronder insomnie en intens dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen zijn de vaakst gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig en van voorbijgaande aard, doch bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of voortduren. Vandaar dat het aangewezen is een graduele afbouw door geleidelijke dosisvermindering te overwegen als de escitalopram behandeling niet langer nodig wordt geacht (zie "dosering en wijze van toediening"). Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II – Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel, Website: www.fagg.be, E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **be. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN H. Lundbeck A/S. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 10 mg: BE238971. 20 mg: BE238953. **AFLEVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST** 10/2013.



Lundbeck

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL INVEGA 3 mg, tabletten met verlengde afgifte, INVEGA 6 mg, tabletten met verlengde afgifte, INVEGA 9 mg, tabletten met verlengde afgifte **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg, 6 mg of 9 mg paliperidon. **Hulpstof met bekend effect:** Iedere tablet 3 mg bevat 13,2 mg lactose. **FARMACEUTISCHE VORM** Langwerpige, capsulevormige witte tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 3'. Langwerpige, capsulevormige beige tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 6'. Langwerpige, capsulevormige roze tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 9'. **Therapeutische indicaties** INVEGA is bestemd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen. INVEGA is bestemd voor de behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen. Effect op depressieve symptomen is niet aangetoond. **Dosering en wijze van toediening** **Dosering Schizofrenie** De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizofrenie is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij lagere of hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 3 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 5 dagen te gebeuren. **Schizoaffectieve stoornis** De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 6 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 4 dagen te gebeuren. Het behoud van het effect is niet onderzocht. **Overschakelen op andere antipsychotica** Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens over specifieke patiënten die van INVEGA overschakelen naar andere antipsychotica. Door de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen van de antipsychotica onderling dient de overschakeling naar een ander antipsychoticum, indien medisch noodzakelijk, onder toezicht van een arts te gebeuren. **Ouderen** De aanbevolen doseringen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie (> 80 ml/min) zijn hetzelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan aanpassing van de dosis nodig zijn, afhankelijk van hun nierfunctie (zie Nierinsufficiëntie hieronder). INVEGA dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen met dementie met risicofactoren voor een CVA. De veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij patiënten ouder dan 65 jaar met schizoaffectieve stoornis zijn niet onderzocht. **Leverinsufficiëntie** Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien INVEGA niet is onderzocht bij patiënten met

longstuwung **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn **Soms:** gezwollen tong, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie **Zelden:** pancreatitis, intestinale obstructie, ileus, fecale incontinentie, fecalome, cheilitis **Lever- en galaandoeningen:** Vaak: transaminasen verhoogd **Soms:** gammaglutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd **Zelden:** geelzucht **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: pruritus, rash **Soms:** urticaria, alopecia, acne **Zelden:** angio-oedeem, geneesmiddelenallergie, hyperkeratose, eczeem, droge huid, erythem, huidverkleuring, seborrhorische dermatitis, hoofdroos **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Vaak: musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie **Soms:** bloedcreatine- fوسفokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsschmerz, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn **Zelden:** rabdomyolysie, huding **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: urine-incontinentie, polakisurie, urine-retentie, dysurie **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:** Zelden: neonatale ontstekingsyndroom **Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** Vaak: amenorroe **Soms:** erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten **Zelden:** priapisme, uitstel van menstruatie, gynaecomastie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting c, borstuitvloei, vaginale afscheiding **Niet bekend:** priapisme **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: pyrexie, asthenie, vermoeidheid **Soms:** gezichts-oedeem, oedeem, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, malaise **Zelden:** hypothermie, lichaamstemperatuur verlaagd, ongemak op de borst, induratie, geneesmiddelenonttrekingsyndroom **Letels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:** Soms: Vallen, a Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder, b Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder, c Niet waargenomen in klinische studies met INVEGA maar waargenomen in de postmarketing omgeving met paliperidon d In placebogecontroleerde pivotal studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met INVEGA behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met INVEGA. e Insomnia omvat: initiale insomnia, doorslaapstoornis; Convulsie omvat: grand mal convulsie; Oedeem omvat: generaliseerd oedeem, perifeer oedeem, puffesoedeem. Menstruatiestoornis omvat: onregelmatige menstruatie, oligomenorroe. **Bijwerkingen** **gezien bij formuleringen op basis van risperidon** Aangezien paliperidon de actieve metabool is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van producten op basis van risperidon en kan verwacht worden dat ze ook optreden bij INVEGA. **Zenuwstelselaandoeningen:** cerebrovasculaire aandoening **Oogaandoeningen:** floppy iris syndroom (intraoperatief) **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** ratelgeluiden **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen** **Extrapiramidale symptomen (EPS):** In klinische studies naar schizofrenie werd er geen verschil waargenomen tussen placebo en de doseringen van 3 en 6 mg van INVEGA. Bij de twee hogere doseringen van INVEGA (9 en 12 mg) werd een dosisafhankelijkheid voor EPS gezien. In de studies naar schizoaffectieve stoornis werd in alle dosagroepen een hogere EPS-frequentie waargenomen dan placebo zonder een duidelijke dosisrelatie. EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tanddradigheid, bradykinesie, hypokinesie, maskerge-laai, stramme spieren, akinesie, stijve nek, stijve spieren, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless leg-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn. **Gewichtstoename** In klinische studies naar schizofrenie werden de percentages deelnemers vergeleken die $\geq 7\%$ gewichtstoename hadden (het criterium voor gewichtstoename). Hieruit bleek dat de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 3 en 6 mg INVEGA vergelijkbaar was met placebo, en de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 9 mg en 12 mg INVEGA bleek hoger te zijn in vergelijking met placebo. In de klinische studies naar schizoaffectieve stoornis had een hoger percentage patiënten die met INVEGA werden behandeld (5%) een gewichtstoename van $\geq 7\%$ vergeleken met patiënten in de placebogroep (1%). In de studie met twee dosagroepen werd een gewichtstoename van $\geq 7\%$ waargenomen bij 3% van de patiënten in de lage dosagroep (3-6 mg), 7% van de patiënten in de hoge dosagroep (9-12 mg) en 1% van de patiënten in de placebogroep. **Hyperprolactinemie** In klinische studies naar schizofrenie werd bij 67% van de patiënten die behandeld werden met INVEGA een toename in serumprolactine waargenomen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden bij 2% van de patiënten gemeld. De maximaal gemiddelde toename van de prolactineconcentratie in het serum werd in het algemeen gezien op de 15de dag van de behandeling, maar

Publieksprijzen	
INVEGA 3 MG	
28 tabl.	103,07 €
56 tabl.	196,87 €
INVEGA 6 MG	
28 tabl.	110,72 €
56 tabl.	212,15 €
INVEGA 9 MG	
28 tabl.	110,72 €
56 tabl.	212,15 €

Krachtig voor de geest. Zacht voor het lichaam.¹



INVEGA®
PALIPERIDONE
Prolonged-Release Tablets

¹ Canuso M. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(15): 2557-2567.

waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met INVEGA. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen voorgesteld in afnemende graad van ernst. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Vaak: bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis, urineweginfectie, influenza **Soms:** pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis **Zelden:** ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acrodermatitis **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:** Soms: anemie, hematocriet verlaagd **Zelden:** agranulocytose, neutropenie, witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd **Immuunsysteem-aandoeningen:** Zelden: anafylactische reactie, overgevoeligheid **Endocriene aandoeningen:** Zelden: anti-diuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine, hyperprolactinemie **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Vaak: gewichtstoename, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust **Soms:** diabetes mellitus, hyperglykemie, anorexie, bloedtriglyceriden verhoogd **Zelden:** waterintoxicatie, diabetesse ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie, bloedsuiker verhoogd **Niet bekend:** hyperinsulinisme **Psychische stoornissen:** Zee vaak: insomnie **Vaak:** manie, agitatie, depressie, angst **Soms:** slaapstoornis, verwarde toestand, verminderd libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachmerrie **Zelden:** afgestompt affecte **Zenuwstelselaandoeningen:** Zee vaak: parkinsonisme, acathisie, sedatie/somnolentie, hoofdpijn **Vaak:** dystonie, duizeligheid, dyskinesie, tremor **Soms:** convulsie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, orthostatische hypotensie, aandachtsstoornis, dysartie, dysgeusie, hypo esthesie, paresthesie **Zelden:** maligne neuroleptica-syndroom, tardieve dyskinesie, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkel, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, diabetes coma evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van het hoofd **Oogaandoeningen:** Vaak: gezichtsvermogen **Soms:** conjunctivitis, droog oog **Zelden:** glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie **Evenwichtstoornissen:** Soms: vertigo, tinnitus, oorpijn **Hartaandoeningen:** Vaak: geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie, tachycardie **Soms:** atrioventriculair blok, sinusaritmie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen **Zelden:** atrium fibrillatie, posturale orthostatische tachycardiesyndroom **Bloedvataandoeningen:** Vaak: orthostatische hypotensie, hypertensie **Soms:** hypertensie **Zelden:** veneuze trombose, longembolie, ischemie, overmatig bloeden **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie **Soms:** dyspnoe, piepen, bloedneus **Zelden:** slaapapneu-syndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dystonie **Niet bekend:**

bleef op het einde van de studie boven de uitgangswaarde. **Klasse-effecten** QT verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie), plots onverklaarbare dood, hartstilstand en 'torsade de pointes' kunnen bij gebruik van antipsychotica optreden. Met het gebruik van antipsychotica zijn er gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diep-veneuze trombose – frequentie niet bekend. Paliperidon is de actieve metabool van risperidon. Het veiligheidsprofiel van risperidon kan van toepassing zijn. **Ouderen** In een studie bij oudere patiënten met schizofrenie bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van niet-ouderen. INVEGA is niet onderzocht bij ouderen met dementie. In klinische studies met enkele andere atypische antipsychotica zijn verhoogde risico's gemeld op overlijden en cerebrovasculaire accidenten. **Pediatrische patiënten** In een kortdurende studie met paliperidon-tabletten met verlengde afgifte, uitgevoerd bij kinderen van 12-17 jaar oud met schizofrenie, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij volwassenen werd gezien. **Aard en inhoud van de verpakking** Flessen: Witte hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met indusieluifling en polypropyleen kindveilige dop. Elke fles bevat 2 zakjes met 1 g droogsubstantie silicagel (siliciumdioxide) (zakjes van polyethyleen, goedgekeurd voor toepassing bij voedsel). Verpakkingsgrootten: 30 en 350 tabletten met verlengde afgifte. Blisterverpakkingen: Polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluoretheen (PCTFE)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Of Witte polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluoretheen (PCTFE)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Of 'Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 14 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/001-005, 28 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/021-025, 49 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/041-044, 56 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/057-058, 98 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/065-067, 14 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/006-010, 28 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/026-030, 49 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/045-048, 56 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/059-060, 98 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/068-070, 14 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/011-015, 28 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/031-035, 49 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/049-052, 56 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/061-062, 98 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/071-073 **Afleveringswijze** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 26/08/2013 *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

Redactieraad

M Anseau

J Bertrand

P Boon

H Carton

R Cluydts

L Crevits

J Croonenberghs

PP De Deyn

K Demyttenaere

A De Nayer

J De Reuck

M Dierick

M Floris

R Gonsette

B Gribomont

M Kerkhofs

C Lejeune

J Mendlewicz

G Moonen

P Papart

J Peuskens

C Plets

R Poirrier

JP Roussaux

B Sadzot

J Schoenen

P Van den Bergh

D Van West

N Zdanowicz



3 WOORD VOORAF

Urgentie stijgt voor kinderpsychiatrische urgentiezorg

Pieter Cuypers (de Communicatiegroep te Hasselt, het VGGZ-CGG te Hasselt en het Mariaziekenhuis Noord-Limburg te Overpelt)

8 ACTUA

Langetermijncontrole van goedaardige intracraniale tumoren na radiochirurgische behandeling met Gamma Knife

Nicolas Massager (Centrum voor radiochirurgie met Gamma Knife, dienst neurochirurgie, ULB-Erasmusziekenhuis)

11 VOOR U GELEZEN

Gamma Knife

Jean-Emile Vanderheyden

14 ACTUA

Aandacht nodig voor osteoporose in de behandeling van schizofrenie

Davy Vancampfort (UPC KU Leuven, campus Kortenberg), Johan Detraux (UPC KU Leuven, campus Kortenberg), Michel Probst (Faculteit Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie, KU Leuven), Marc De Hert (UPC KU Leuven, campus Kortenberg)

21 ACTUA

Multiple sclerose

Het nut van cannabis en andere alternatieve behandelingen

Dominique-Jean Bouilliez

23 ACTUA

AAN: de ziekte van Parkinson

Het beven is merkbaar, maar er is weinig (therapeutische) beweging

Dominique-Jean Bouilliez

29 NIEUWS OVER DEMENTIE

Hyperseksualiteit bij demente patiënten

Sandra De Breucker (Adjunct-kliniekhoofd; Dienst Geriatrie, HU Erasme, ULB, Brussel)

34 ESSAY

Van noodlot naar lotgenoot

Psychiatrie en het gebroken kristal (deel 2)

Marc Calmeyn [Psychiater psychoanalyticus; baccalaureaat in de filosofie PZ Onze-Lieve-Vrouw Brugge; Privépraktijk 'Lelieveld' Loppem (Zedelgem)]

39 ESSAY

Stamcellen voor patiënten na een hersenberoerte: huidige stand van zaken

Robin Lemmens (Departement Neurowetenschappen, Experimentele Neurologie en Leuven Research Institute for Neuroscience and Disease (LIND), KU Leuven; Neurologielaboratorium, VIB, Vesalius Research Center, Leuven; Departement Neurologie, UZ Leuven, Leuven)

45 NIEUWS UIT DE NEUROWETENSCHAPPEN

Neurogene orthostatische hypotensie en de behandeling ervan

Jean-Michel Senard (Faculteit geneeskunde, dienst farmacologie, CHU de Toulouse, INSERM U1048, Toulouse, Frankrijk)

Radiochirurgie wordt steeds vaker toegepast bij de behandeling van goedaardige intracraniale tumoren, zoals een meningioom, een schwannoom en een adenoom, soms bij jonge patiënten. Daarom moeten we het percentage definitieve controle van die tumoren kennen. Bij analyse van 280 patiënten, die gedurende meer dan 5 jaar gemonitord werden na een behandeling in ons Gamma Knife-centrum aan de ULB, blijkt dat het actuariële percentage tumorcontrole op zeer lange termijn hoger is dan 90%. De gemiddelde tijd tot verlies van tumorcontrole was 2,75 jaar en het gebeurt slechts zelden dat een tumor opnieuw begint te groeien 5 jaar na een radiochirurgische behandeling met Gamma Knife.

GAMMA KNIFE

LANGETERMIJNCONTROLE VAN GOEDAARDIGE INTRACRANIALE TUMOREN NA RADIOCHIRURGISCHE BEHANDELING

In tegenstelling tot een chirurgische resectie elimineert radiochirurgie de tumor niet, maar legt de techniek de verdere groei ervan stil. De tumor zelf blijft ter plaatse zitten.

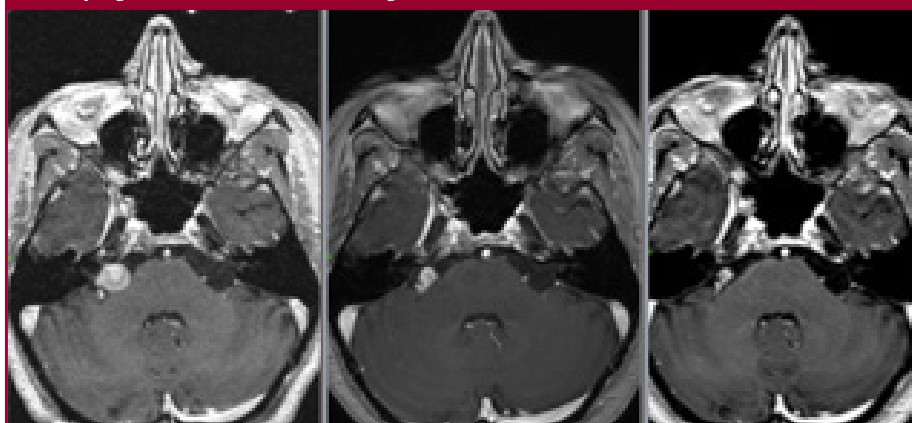
Nicolas Massager
Centrum voor radiochirurgie met Gamma
Knife, dienst neurochirurgie,
ULB-Erasmusziekenhuis

Inleiding

Radiochirurgie met Gamma Knife wordt al meer dan 20 jaar gebruikt bij de behandeling van goedaardige intracraniale tumoren (GIT), als alternatief voor een neurochirurgische ingreep. Meningioom, schwannoom en hypofyseadenoom zijn belangrijke indicaties voor deze niet-invasieve techniek (1). In tegenstelling tot een chirurgische resectie elimineert radiochirurgie de tumor niet, maar legt de techniek de verdere groei ervan stil. De tumor zelf blijft ter plaatse zitten (2). Bij ons en in andere Gamma Knife-centra worden steeds meer jonge patiënten met een GIT behandeld. De gemiddelde leeftijd van patiënten die in ons centrum behandeld worden wegens een meningioom, is 54 jaar. Voor een schwannoom is dat 53 jaar en voor een hypofyseadenoom 41 jaar. 19% van de patiënten die behandeld worden wegens een GIT, is jonger dan 40 jaar. Als de goedaardige tumor goed onder controle gebracht wordt met de behandeling, hebben die patiënten dezelfde levensverwachting als de algemene bevolking (in 2011 was de gemiddelde levensverwachting in België 80,5 jaar). Daarom moeten we er zeker van zijn dat een radiochirurgische behandeling met Gamma Knife de tumor op zeer lange termijn controleert. Een groot aantal van die patiënten zal immers nog tientallen jaren leven na behandeling van de tumor. Bovendien evolueren goedaardige tumoren per definitie traag. Zelfs zonder behandeling zien we niet zelden pas na meerdere jaren dat de tumor significant gegroeid is.

In deze groep van 500 patiënten bedroeg het actuariële percentage tumorcontrole, d.w.z. geen significante, aanhoudende groei van de tumor, 5 jaar na de bestraling 92,8%.

Figuur 1: Radiologische evolutie van een tumor bij een patiënt met een acousticusneurinoom rechts, die in ons centrum behandeld werd met Gamma Knife-radiochirurgie: geleidelijke inkrimping van de tumor na bestraling.



Materiaal, methode en resultaten

Om al die redenen moeten we van deze tumoren dus weten wat de prognose op zeer lange termijn is na een radiochirurgische behandeling. We hebben recentelijk een retrospectieve studie uitgevoerd van de patiënten met een meningioom,

een schwannoom of een hypofyseadenoom die in ons Gamma Knife-centrum behandeld werden tussen december 1999 en augustus 2007. We hebben de patiënten geselecteerd van wie we beschikten over een radiologische follow-up van minstens 1 jaar na de behandeling. Alle patiënten hebben een radio-

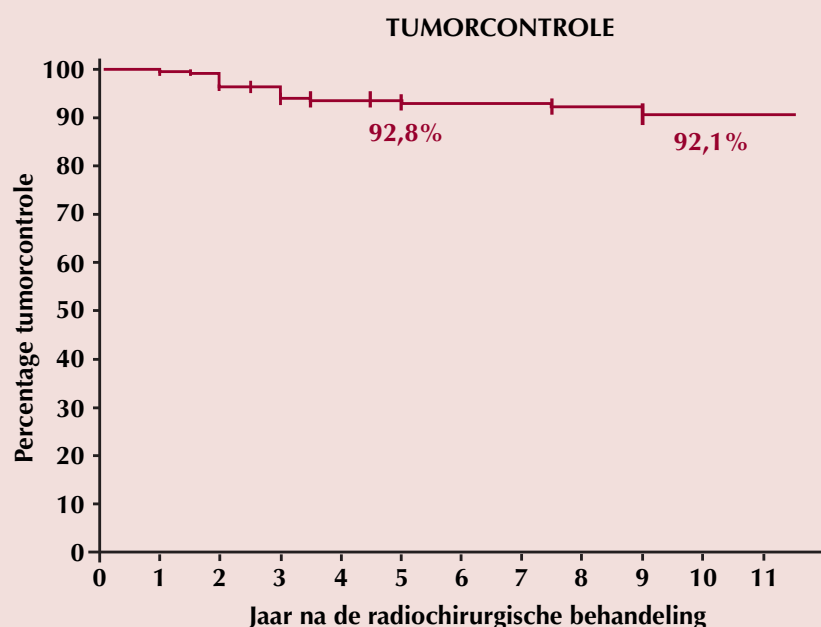
chirurgische behandeling in ons Gamma Knife-centrum in Brussel gekregen (één bestralingssessie met een Gamma Knife model C met gerobotiseerde positionering) (3). De radiochirurgische bestraling werd uitgevoerd conform de klassieke behandeling met een Gamma Knife met stereotactisch frame (1). We hebben het verloop van het tumorvolume gevolgd vanaf de bestraling tot de laatste MRI-controle.

We hebben een initiële reeks van 500 patiënten geanalyseerd. Het actuariële percentage tumorcontrole, d.w.z. geen significante aanhoudende groei van de tumor, 5 jaar na de bestraling, bedroeg 92,8%. Binnen die groep hebben we de patiënten geselecteerd die al langer dan 5 jaar na de radiochirurgie gemonitord werden. Die tweede groep telde 280 patiënten. De gemiddelde duur van de follow-up in die groep was 6,8 jaar (spreiding 5-11,5 jaar). 87 patiënten werden gedurende minstens 7,5 jaar gemonitord en 43 gedurende 10 jaar of langer na de behandeling (**Figuur 1**). Tussen 5 en 10 jaar follow-up is de tumor slechts bij 2 patiënten opnieuw gaan groeien na een initiële tumorcontrole. Geen enkele patiënt die langer dan 10 jaar gemonitord werd, vertoonde tumorgroei. Het actuariële percentage controle bedroeg 92,1% na 10 jaar (**Figuur 2**). Bij tumoren die niet onder controle gebracht waren met de radiochirurgische behandeling met de Gamma Knife, werd een significante tumorgroei waargenomen na gemiddeld 2,75 jaar.

Discussie en conclusies

Uit onze studie blijkt dus dat, als een GIT niet definitief onder controle komt na behandeling met Gamma Knife, dat probleem zich vooral zal voordoen tijdens de eerste jaren na de behandeling. Meer dan 5 jaar na de behandeling is de kans dat de tumor opnieuw gaat groeien veel kleiner. Patiënten met een GIT moeten dus vooral de eerste jaren na radiochirurgie gemonitord worden met een

Figuur 2: Actuariële Kaplan-Meiercurve van het percentage tumorcontrole na radiochirurgische behandeling in onze reeks van GIT.



MRI en dat minstens eenmaal per jaar. De patiënten moeten ook na 5 jaar nog verder gemonitord worden, maar op grond van onze resultaten kan die follow-up beperkt worden tot een radiologisch onderzoek om de 2-3 jaar.

Er is weinig gepubliceerd over de resultaten meer dan 5 jaar na een radiochirurgische behandeling met Gamma Knife. De zeldzame reeksen data die beschikbaar zijn, bevestigen onze gegevens ter zake: het percentage tumorcontrole op lange termijn bedraagt 90-100% bij de behandeling van een meningioom (4,5), een schwannoom (6,7), een hypofyseadenoom (8,9) of multiële GIT (10).

Het percentage tumorcontrole is het hoogst (soms tot 100%, zoals in onze reeks) bij hypofyseadenomen (8, 9). Die worden immers behandeld met een hogere stralingsdosis om een therapeutisch effect te verkrijgen op de eventuele verhoogde hormoonsecretie. We zouden dus het percentage tumorcontrole op lange termijn misschien nog kunnen verhogen door een hogere stralingsdosis te gebruiken als de anatomische en radiobiologische omstandigheden dat toelaten. Sommige meningiomen en hypofyseadenomen liggen evenwel dicht bij de *nervus opticus* en een acousticusneuroom ligt dicht bij de *nervus facialis*. Die zenuwen zijn stralingsgevoelig. Dat

maakt dat men dan geen te hoge stralingsdoses mag toedienen, wat de kansen op tumorcontrole op lange termijn verlaagt.

Referenties

1. Massager N. La radiochirurgie par Gamma Knife. Rev Med Brux 2012;33(4):367-70.
2. Pollock BE, Stafford EL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson grade I resection for patients with small-to medium-size meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1000-5.
3. Levivier M, Lorenzoni J, Massager N, Ruiz S, Devriendt D, Brothi J. Use of the Leksell Gamma Knife C with Automatic Positioning System for the treatment of meningioma and vestibular schwannoma. Neurosurg Focus 2003;14:E8.
4. Santacrose A, Walier M, Régis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. Neurosurgery 2012;70:32-9.
5. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Brown PD, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign intracranial meningiomas. Neurosurgery 2012;71:604-13.
6. Murphy ES, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery in patients with vestibular schwannomas. J Neurosurg 2011;114:432-40.
7. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007;68:845-51.
8. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3400-7.
9. Park K-J, Kano H, Parry PV, et al. Long-term outcome after Gamma Knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. Neurosurgery 2011;69:1188-99.
10. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. Neurosurgery 2003;53:815-22.

De patiënten moeten ook na 5 jaar nog gemonitord worden, maar op grond van onze resultaten kan die follow-up beperkt worden tot een radiologisch onderzoek om de 2-3 jaar.

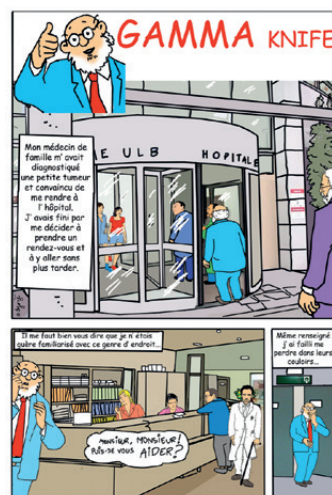
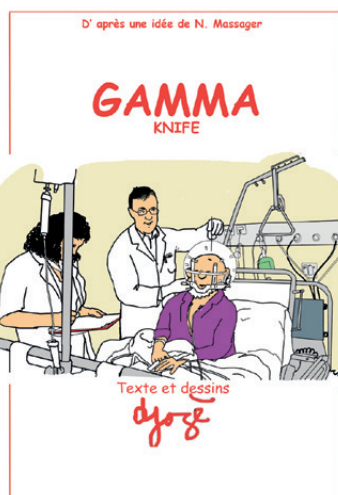
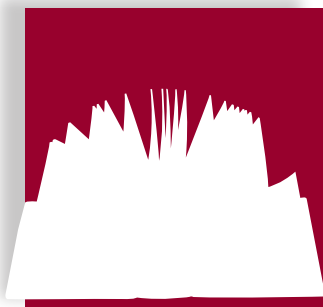
NIEUW



DOWNLOAD
GRATIS



ELKE DAG, DE DOOR U GEKOZEN
WETENSCHAPPELIJKE INFORMATIE
BINNEN HANDBEREIK



GAMMA KNIFE

Jean-Emile Vanderheyden

Strips zijn vaak ontspannend en grappig. In de medische sfeer zijn series zoals *Vrouwen in 't wit* of *De psy* daar voorbeelden van. Behalve deze gebruikelijke toepassing van de negende kunst, kunnen strips ook een ondersteunende functie hebben en een informatieve of educatieve boodschap overbrengen. Dat gebeurt dan soms op een leukere en minder formele manier dan met een doorlopende tekst. In die context liet het Gamma Knife-centrum van de afdeling neurochirurgie van het Erasmusziekenhuis (ULB) een vrijwilliger, José Schoovaerts, een strip tekenen die bedoeld is voor patiënten die radiochirurgie met Gamma Knife moeten ondergaan. In vijftientig pagina's vertelt de strip het medische traject van een patiënt, meneer Titov, bij wie een kleine hersentumor zal worden behandeld met radiochirurgie. Met een vleugje humor geeft de hele strip bijzonder nauwkeurig de verschillende stappen van de Gamma Knife-behandeling weer zoals de patiënt ze ervaart. In het hele traject van de patiënt zijn informatieve elementen over de behandeling terug te vinden die de patiënt gemakkelijk kan begrijpen.

De bedoeling van deze strip is om: 1) de patiënt en zijn familie te informeren over de indicaties en de techniek van radiochirurgie met Gamma Knife, die het grote publiek vaak slecht kent; 2) te informeren over het praktische verloop van de behandeling; 3) het geheel te relativeren en de patiënt gerust te stellen via kennismaking met het personeel en de omgeving, en door het gebruik van humor.

Momenteel bestaat er een Franse en een Engelse versie van de strip (een Nederlandse versie is op dit ogenblik in de maak). Geïnteresseerde patiënten of medisch personeel kunnen een papieren versie van de strip verkrijgen bij het secretariaat van het Gamma Knife-centrum van de ULB (tel. 02/555.31.74, e-mail: gamma.knife@ulb.ac.be). Een digitale versie is beschikbaar op de website van het Gamma Knife-centrum van de ULB (www.gamma-knife.be, of <https://www.youtube.com/watch?v=mmI7Vxpdovk>).

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Equasym® XR voordat het wordt voorgeschreven, met name met betrekking tot de screening voorafgaand aan de behandeling, doorlopende bewaking, langdurig gebruik, cardiovasculaire status, plotseling overlijden en reeds bestaande hartaandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen, psychische stoornissen (psychotische of manische symptomen, agressief of vijandig gedrag, suïcidale neigingen, tics, angst, agitatie of spanning, vormen van bipolaire stoornis), groei, epileptische aanvallen, verkeerd gebruik, misbruik en gebruik voor ontspanning, ontwenningsverschijnselen en sucrose-intolerantie.

DOSERINGEN	Publieksprijs	Prijs met terugbetaling
30 x 10 mg	23,28 €	6,47 €
30 x 20 mg	29,05 €	7,82 €
30 x 30 mg	35,04 €	9,25 €

voor een goede dag op school


EQUASYM® XR
Methylfenidaathydrochloride



Nieuwe behandeling voor ADHD*

Eénmaal daags¹

Terugbetaald in Bf



BE/LO/EQU/14/0006

* Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

1. Equasym® XR 10 mg, 20 mg, 30 mg capsules met geregleerde afgifte.
Uitgebreide samenvatting van de productkenmerken, juli 2012



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Equasym XR 10/20/30 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Iedere capsule bevat 10/20/30 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 8,65/17,30/25,94 mg methylfenidaat. **FARMACEUTISCHE VORM** Capsule met gereguleerde afgifte, hard. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in gevallen waarbij uitsluitend remediërende maatregelen onvoldoende blijken te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld volgens de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10 en op basis van een volledige anamnese of evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen. De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen noodzakelijk. Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis van een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen gestoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn. Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met dit syndroom geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd. Het volgen van het juiste onderwijs is van essentieel belang, en psychosociale interventie is doorgaans noodzakelijk. Daar waar alleen remediërende maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulans voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Volgens de licentie-indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING: De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten. Screening voorafgaand aan de behandeling:** Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartfrequentie. In de uitgebreide anamnese moeten ook gelijktijdig toegediende geneesmiddelen comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen in heden en verleden en plotse hartdood/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis worden opgenomen. Voorafgaand aan de behandeling moet een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden **Doorlopende bewaking:** De groei, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden bewaakt. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd. De lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Ontwikkeling van de *nov* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moet bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden gecontroleerd vanwege het risico op gebruik van methylfenidaat voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik. **Dosisitratie:** Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosisitratie noodzakelijk. Bij dosisitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart. Dit kan in het algemeen worden bereikt door, in verdeelde doses, gebruik te maken van een vorm met onmiddellijke afgifte. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt één- of tweemaal daags 5 mg (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij de lunch). Aan de hand van de waargenomen tolerantie en de mate van effectiviteit kan, indien noodzakelijk, de dosering wekelijks worden verhoogd in stappen van 5 – 10 mg. Indien de behandelend arts van mening is dat gestart kan worden met een tweemaal daagse dosering, maar dat deze tweemaal daagse toediening niet praktisch is, kan vanaf het begin van de behandeling éénmaal daags Equasym XR 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte. De maximale dagelijkse dosering bedraagt 60 mg methylfenidaathydrochloride. Voor doseringen die met deze sterkte niet mogelijk of praktisch zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar. **Patiënten die op dit moment methylfenidaat gebruiken.** Patiënten die zijn ingesteld op methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering van Equasym XR. Equasym XR dient niet te laat in de ochtend te worden ingenomen daar dit slaapstoornissen kan veroorzaken. Wanneer het effect van het geneesmiddel te snel aan het einde van de middag of in de avond afneemt, kan verstoord gedrag en/of niet in slaap kunnen vallen terugkomen. Een kleine dosis laat op de dag van een methylfenidaathydrochloridetabлет met onmiddellijke afgifte kan dit probleem helpen oplossen. In dat geval zou men kunnen overwegen dat adequate symptoomcontrole bereikt zou kunnen worden met een regime van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De voor- en nadelen van een kleine dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte in de avond versus problemen met in slaap vallen dienen te worden overwogen. De behandeling met Equasym XR dient niet te worden voortgezet, indien aan het eind van de dag een aanvullende dosis nodig is van methylfenidaat met onmiddellijke afgifte, tenzij vaststaat dat eenzelfde aanvullende dosis ook noodzakelijk was bij een conventionele behandeling met eenzelfde dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte verdeeld over het ontbijt en de lunch. Een doseringsregime met de laagste totale dagelijkse dosis, waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden. Equasym XR dient 's ochtends voor het ontbijt te worden ingenomen. De capsules kunnen in het geheel met wat vloeistof worden ingenomen. Het is ook mogelijk om de capsule te openen en de inhoud van de capsule te strooien over een kleine hoeveelheid (eetlepel) appelmoes; dit mag niet worden bewaard voor later gebruik en innamе dient direct te gebeuren. Na de innamе van de bestrooide appelmoes moet wat vloeistof, bijvoorbeeld water, worden gedronken. De capsule en de inhoud van de capsule dient niet te worden geplet of te worden gekauwd. **Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten:** De veiligheid en werkzaamheid bij langdurig gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar het gebruik van methylfenidaat te onderbreken om de toestand van het kind te beoordelen (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt. **Dosisreductie en staken van de behandeling:** De behandeling moet worden gestaakt als de symptomen na een juiste dosisaanpassing gedurende een periode van één maand niet verbeteren. Als paradoxale verergering van de symptomen optreedt of als er andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden gereduceerd of moet de behandeling worden gestaakt. **Volwassenen:** Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. **Ouderen:** Methylfenidaat mag niet gebruikt worden bij oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. **Kinderen jonger dan 6 jaar:** Methylfenidaat mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. **Contraindicaties:** Equasym XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met: Bekende gevoeligheid voor methylfenidaat of voor één van de hulpstoffen, Glaucom, Feochromocytom, Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis, Hyperthyreoïdie of thyreotoxicoze, Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suicidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis, Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige en episodische (type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed onder controle is), Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanaloopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen), Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebrale aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte. **Bijwerkingen:** Hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met Equasym XR en spontaan in de postmarketingfase en bij andere methylfenidaathydrochloride formuleringen. Als de frequenties van de bijwerkingen van Equasym XR en die van de methylfenidaatformulering van elkaar verschillen, werd de hoogste frequentie van beide gegevensbestanden gebruikt. De frequentie wordt als volgt uitgedrukt: zeer vaak: ≥1/10; vaak: ≥1/100 tot <1/10; soms: ≥1/1000 tot <1/100; zelden: ≥1/10000 tot <1/1000; zeer zelden: <1/10000; (niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend). Infecties en parasitaire aandoeningen: Vaak: naso-faryngitis. Bloeden lymfestelselaandoeningen: Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura; Niet bekend: Pancytopenie. Immunsysteemaandoeningen: Soms: overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties. Voedings- en stofwisselingsstoornissen*: Vaak: anorexia, verminderde eetlust, matig-ernstig achterblijvende gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*. Zenuwstelselaandoeningen*: Zeer vaak: hoofdpijn; Vaak: duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnolentie); Soms: sedatie, tremor; Zeer zelden: convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk). Niet bekend: cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine. Psychische stoornissen*: Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit; Vaak: anorexia, affectabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag; bruxisme; Soms: psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suicidale ideatie*, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, toename van reeds bestaande tics of van het Gilles-de-la-tourette-syndroom*, hypervigilantie, slaapstoornis; Zelden: manie*, desoriëntatie, libidostormis; Zeer zelden: zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie; Niet bekend: waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij preparaten met directe afgifte (frequentie niet bekend). Oogaandoeningen: Vaak: diplopie, wazig zien; Zelden: problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis. Hartaandoeningen*: Vaak: aritmie, tachycardie, hartkloppingen; Soms: pijn op de borst; Zelden: angina pectoris; Zeer zelden: hartstilstand, myocardinfarct; Niet bekend: supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen. Bloedvataandoeningen*: Vaak: hypertensie; Zeer zelden: cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou, Raynaud-fenomeen. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Vaak: hoesten, faryngolaryngeale pijn; Soms: dyspneu. Maagdarmstelselaandoeningen: Vaak: buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten en braken, droge mond; Soms: obstipatie. Lever- en galaandoeningen: Soms: hogere leverenzymwaarden; Zeer zelden: afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma. Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria; Soms: angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen; Zelden: hyperhidrose, maculaire huiduitslag, erytheem; Zeer zelden: erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Vaak: artralgie; Soms: myalgie, spiertrekkingen; Zeer zelden: spierkrampen; Soms: hematurie. Voortplantingsstelsel- en voortplantingsstoornissen: Zelden: gynaecomastie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*; Soms: pijn op de borst, vermoeidheid; Zeer zelden: plotseling cardiaal overlijden; Niet bekend: borstklachten, hyperpyrexie. Onderzoeken: Vaak: veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies*; Soms: hartgeruis, verhoogde leverenzymwaarden; Zeer zelden: verhoogde alkalische fosfatasewaarden in bloed, verhoogde bilirubinewaarden in bloed, lagere trombocyten telling, abnormale telling witte bloedcellen. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Ierland e-mail: Medinfo@global@shire.com **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** 10 mg: BE423586; 20 mg: BE423595; 30 mg: BE423604 **DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST:** 07/2012 Aflevering op medisch voorschrift Voor meer informatie zie volledige samenvatting van de productkenmerken (op aanvraag verkrijgbaar). Shire Benelux, Lambroekstraat 5C, 1831 Diegem, België Tel: +32 (0)2 711 02 30, Fax: +32 (0)2 711 02 31 of benelux@shire.com Bijwerkingen dienen te worden gerapporteerd. Bijwerkingen dienen ook te worden gerapporteerd aan Shire BeNeLux via email globalpharmacovigilance@shire.com of +44 (0)1256 89 4000

Osteoporose, ook wel botontkalking genoemd, is een chronische aandoening van het skelet waarbij de botten steeds brozer worden. Osteoporose begint als een stille, sluimerende ziekte die zich ongemerkt voortzet tot het bot zo fragiel geworden is dat het gemakkelijk kan breken. De meest voorkomende fracturen ten gevolge van osteoporose zijn pols-, wervel- en heupfracturen. In deze bijdrage gaan we dieper in op het risico voor osteoporose bij patiënten met schizofrenie. Mogelijke oorzaken, gevolgen en aanbevelingen voor preventie en behandeling van osteoporose worden besproken.

AANDACHT NODIG VOOR OSTEOPOROSE IN DE BEHANDELING VAN SCHIZOFRENIE

Davy Vancampfort¹, Johan Detraux²,
Michel Probst³, Marc De Hert⁴

1. Psychomotorische therapie,
UPC KU Leuven, campus Kortenberg;
2. UPC KU Leuven, campus Kortenberg;
3. Faculteit Revalidatiewetenschappen en
kinesitherapie, KU Leuven;
4. UPC KU Leuven, campus Kortenberg

Definitie van osteoporose

Osteoporose is een aandoening van het skelet die gekenmerkt wordt door een lage botmineraaldichtheid (BMD) en een verstoring van de samenhang (microarchitectuur) van het bot, die het bot brozer maken en het risico op breuken vergroten. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (1) onderscheidt verschillende gradaties van osteoporose op basis van een BMD-meting en het al dan niet optreden van osteoporotische fracturen (**Tabel 1**). De meting van de BMD wordt ook uitgedrukt in een T-score. Deze T-score vergelijkt de gemeten BMD met de gemiddelde waarde bij een groep jonge, gezonde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd. De WHO stelt dat een persoon aan osteoporose lijdt indien zijn/haar T-score 2,5 keer kleiner is dan de T-score van de referentiegroep. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de verschillende T-scores en bijhorende diagnose. Daarnaast kan men via een radiologisch onderzoek wervelinzakkingen of fracturen aantonen.

Meer dan 1 op 8 patiënten
met schizofrenie lijdt aan osteoporose.

Osteoporose bij patiënten met schizofrenie

In een recente meta-analyse van 17 studies (N = 2,671) toonden we aan dat de prevalentie van osteoporose bij patiënten met schizofrenie 13,2% (95% betrouwbaarheidsinterval, BI = 7,8-21,6%) bedraagt (2). Patiënten met schizofrenie hebben maar liefst een bijna driedubbel verhoogd risico op osteoporose (odds ratio = 2,86, 95% BI = 1,27-6,42, p = 0,01) ten opzichte van gezonde controlepersonen. De belangrijkste risicofactor die naar voren kwam uit deze meta-analyse was het nemen van prolactine-verhogende medicatie.

Tabel 1: Criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (1) voor osteopenie en osteoporose.

Normaal	De BMD ligt op of boven de grens van 1 SD onder de gemiddelde botdichtheid (piekbotmassa) van jongvolwassenen (25-30 jaar); T-score ≥ -1 .
Osteopenie	De BMD is verminderd en ligt 1-2,5 SD onder de gemiddelde botdichtheid (piekbotmassa) van jongvolwassenen, maar er is nog geen sprake van osteoporose; T-score < -1 en $> -2,5$.
Osteoporose	De BMD ligt meer dan 2,5 SD onder de gemiddelde botdichtheid (piekbotmassa) van jongvolwassenen; T-score $\leq -2,5$.
Ernstige osteoporose	De BMD ligt meer dan 2,5 SD onder de gemiddelde botdichtheid (piekbotmassa) van jongvolwassenen en gaat gepaard met osteoporotische fracturen.

BMD = botmineraaldichtheid; SD = standaarddeviatie.

Mogelijke oorzaken van osteoporose bij patiënten met schizofrenie

Een opvallende vaststelling was dat, in tegenstelling tot de algemene bevolking, mannen met schizofrenie een hoger risico hebben dan vrouwen (2). Een eenduidige verklaring is er niet. Een mogelijke hypothese zou kunnen zijn dat mannen vroeger schizofrenie ontwikkelen en daardoor langer blootgesteld worden aan risicofactoren. Naast mogelijke genetische factoren spelen immers ook co-morbiditeit, een ongezonde levensstijl en de farmacologische behandeling een rol.

Een verhoogde co-morbiditeit

Patiënten met schizofrenie hebben een verhoogd risico op somatische aandoeningen die een nefast effect hebben op de botmineraaldichtheid (3). Zo hebben patiënten met schizofrenie een verhoogd risico op hypogonadisme, hyperthyroidisme, hyperparathyroidisme, chronisch nierfalen, chronisch obstructief longlijden, inflammatoire darmziektes, en hypercortisolemie (3).

Een ongezonde levensstijl

Het is ondertussen bekend dat patiënten met schizofrenie er een ongezonder levensstijl op na houden dan de algemene

bevolking (4). Ze roken meer (5), drinken meer alcohol (6), bewegen minder (7) en hebben ongezonder voedingsgewoonten (8).

Overmatig roken leidt tot stoornissen in de spiegel van de calciotrope hormonen (vitamine D, parathormoon en calcitonine), die mede verantwoordelijk zijn voor de calciumhuishouding in het lichaam, en in de absorptie van calcium in het maag-darmkanaal (9). Ook overmatig alcoholgebruik heeft tot gevolg dat het maag-darmkanaal calcium niet op een voldoende en juiste manier kan opnemen. Alcohol heeft bovendien een nefaste invloed op de werking van de lever, die een centrale rol vervult in de activering van vitamine D. Deze laatste is essentieel voor de absorptie van calcium in het spijsverteringsstelsel. Bij een gebrek aan vitamine D kan het lichaam niet voldoende calcium opnemen. Zowel roken als overmatig alcoholgebruik hebben tot slot ook een negatief effect op de hormonen (o.a. oestrogenen*) en de werking van de osteoblasten (= beenweefselvormende cellen) (9, 10). Beweging speelt dan weer een belangrijke rol in het voorkomen van osteoporose (11). Dagelijks bewegen zorgt ervoor dat er opnieuw botweefsel aangemaakt wordt. Daarnaast zorgt voldoende beweging ook voor de muscu-

Patiënten met schizofrenie hebben een bijna 3-voudig verhoogd risico op het ontwikkelen van osteoporose.

laire fitheid en het behoud van lenigheid, waardoor het valrisico verkleint. Tot slot heeft het lichaam voldoende calcium nodig. Indien er niet voldoende calcium opgenomen wordt via de voeding, zal het lichaam calcium uit de botten gebruiken voor de andere lichaamsfuncties (o.a. werking van het hart).

Medicatiegebruik

Uit onze meta-analyse (2) blijkt dat in het bijzonder prolactineverhogende antipsychotische medicatie een verhoogd risico op osteoporose met zich meebrengen.

Hoe verhoogt antipsychotische medicatie de prolactinespiegel?

De afgifte van prolactine door de hypofyse wordt beïnvloed door onder andere de remmende werking van dopamine. Blokkade van dopamine D2-receptoren van de lactotrope cellen in de hypofysevoorkwab vermindert de remmende werking, waardoor de prolactinespiegel stijgt. Antipsychotica blokkeren selectief dopamine D2-receptoren en kunnen dan ook een relevante verhoging van de prolactinespiegel veroorzaken (12, 13). Hoewel alle antipsychotica, zeker in het begin van de behandeling, een stijging van de prolactine kunnen veroorzaken, bestaan er belangrijke verschillen tussen de diverse antipsychotica (Tabel 3).

Hoe veroorzaakt een verhoogde prolactinespiegel osteoporose?

Een hypothese (14) is dat na het toedienen van antipsychotische medicatie de verhoogde prolactinespiegels in de hypothalamus het gonadotrofine-vrijzettend hormoon onderdrukken. Dit zet

een cascade van reacties in gang. Onderdrukking van het gonadotrofine-vrijzeggend hormoon leidt immers tot een verminderde secretie van het luteïniserend hormoon en het follikelstimulerend hormoon in de hypofyse. Dat heeft op zijn beurt een verminderde secretie van geslachtshormonen zoals estradiol, progesteron en testosteron in de geslachtsklieren tot gevolg. Stoorissen in deze geslachtshormonen hebben een direct effect op het botmetabolisme.

Preventie van osteoporose bij patiënten met schizofrenie

Osteoporose kan men deels voorkomen door een gezonde levensstijl aan te nemen. Belangrijke aanbevelingen zijn zowel voldoende bewegen, het roken en het alcoholgebruik beperken, als genoeg calciumrijke voeding opnemen. Om in de dagelijkse dosis vitamine D te voorzien is het belangrijk patiënten te motiveren zich voldoende in de buitenlucht te begeven en de huid bloot te stellen aan zonlicht. Verder is het belangrijk dat samen met de patiënten gekeken wordt naar de manier waarop in de thuisomgeving het risico op vallen zoveel mogelijk verkleind wordt. Door tijdig te testen op osteoporose en, indien nodig, een multidisciplinaire behandeling te starten, kunnen botbreuken vermeden worden.

Osteoporose wordt veroorzaakt door een verhoogd risico op aandoeningen die de botdensiteit kunnen aantasten, een ongezonde levensstijl en door de behandeling met prolactineverhogende antipsychotische medicatie.

Vijf mogelijke aandachtspunten bij het voorschrijven van beweging bij patiënten met schizofrenie:

1. Dynamische oefenvormen met gebruikmaking van het eigen lichaamsgewicht en de zwaartekracht geven een hoge botbelasting. Fietsen en zwemmen, waarbij men zijn/haar eigen gewicht niet draagt, hebben minder effect op het bot. Zwemmen heeft echter wel een positieve invloed op de botten van pols en armen. Het brengt tevens andere voordelen met zich mee, zoals een verbeterd uithoudingsvermogen en lenigheid. Nadelige consequenties heeft het in elk geval niet.
2. Het is beter om twee keer per dag enkele minuten te bewegen, dan één keer per week een uur achter elkaar. Een gezond streven is om minimaal een half uur per dag actief te zijn.
3. Spierversterkende oefeningen hebben ook een osteogeen effect bij een belasting vanaf ongeveer 70% van de maximale spierkracht. Dit is een hoge belasting, maar haalbaar voor sommige patiënten met schizofrenie. Overleg met een psychomotorisch therapeut. Bij voorkeur wordt 3 keren per week geoefend.
4. Bij oudere patiënten met osteoporose worden buigoefeningen (zoals het voorover buigen om de tenen aan te raken) best vermeden.
5. Psychomotorische therapeuten werken bij voorkeur ook een programma uit dat gericht is op: (a) verbeteren van de gewrichtsmobiliteit, (b) verbeteren van balans en transfers, (c) verbeteren van het gangpatroon, en (d) verbeteren van de lichaamshouding.

Voldoende lichaamsbeweging

Elke vorm van lichaamsbeweging waarbij, door het eigen lichaamsgewicht, de botten belast worden, zorgt voor een betere BMD. Wandelen of de trap gebruiken in plaats van de lift te nemen, zijn bijvoorbeeld goede activiteiten om de BMD te behouden. Zwemmen versterkt bijvoorbeeld wel de rugspieren, maar is geen gewichtsdragende activiteit en werkt daardoor minder in op de botten. Raad patiënten dus een actieve levensstijl met gevarieerde fysieke activiteiten aan om hun spieren en botten sterk te houden. Vraag eventueel raad bij een psychomotorisch therapeut.

Een dieet rijk aan calcium

De aanbevolen hoeveelheden calcium (in milligram) per dag zijn als volgt (15):

- Volwassenen: 1.000mg
- 50-plussers: mannen = 1.000mg; vrouwen = 1.200mg
- 70-plussers: mannen en vrouwen = 1.200mg

- bij osteoporose: 1.200mg
- bij gebruik van corticosteroïden (Prednison): 1.200mg
- bij bepaalde maag-, darm- en leveraandoeningen zoals coeliakie en stoorissen in de vetopname: 1.500mg

De maximale aanbevolen hoeveelheid is 1.500mg per dag. Het gebruik van méér calcium heeft geen extra positief effect op de botten. Meer dan 2.500mg calcium per dag kan zelfs nadelige effecten hebben. Tabel 2 maakt duidelijk dat vooral zuivelproducten zoals melk, yoghurt en kaas rijk zijn aan calcium (**Tabel 2**). Daarnaast is het belangrijk op te merken dat er zo goed als geen verschil is in hoeveelheid calcium tussen volle en halfvolle melk. Afgeroomde melk en *light*-producten bevatten dus evenveel calcium als de niet-*light* tegenhangers. Een aan patiënten met schizofrenie vaak aanbevolen caloriearm dieet staat een voldoende opname van calcium dus zeker niet in de weg. Naast de zuivelproducten zijn ook

Aangezien roken en overmatig alcoholgebruik het risico op osteoporose verhogen, dienen patiënten dan ook aanbevolen te worden om deze risicofactoren zoveel mogelijk te vermijden.

bepaalde groenten en fruit een bron van calcium. Sommige mineraalwaters bevatten eveneens veel calcium en kunnen de dagelijkse inname verrijken. Raad patiënten met schizofrenie dan ook aan om in plaats van zoete frisdranken mineraalwater te drinken. Centra voor geestelijke gezondheidszorg en psychiatrische centra kunnen er beleidsmatig ook voor opteren om zoete frisdranken in automaten te vervangen door mineraalwater.

Voldoende vitamine D

De belangrijkste opname van vitamine D gebeurt via de huid door blootstelling aan de zon. Daarom is het belangrijk patiënten te adviseren dagelijks minstens 10 tot 15 minuten in de buitenlucht te verblijven, waarbij het hoofd en handen onbedekt zijn. In tegenstelling tot calcium is vitamine D weinig beschikbaar in onze voeding. Slechts enkele vette vissoorten (sardinen, tonijn, zalm, haring...), en bijvoorbeeld eigeel zijn een bron van vitamine D. Het is echter niet eenvoudig

om patiënten via hun voeding voldoende vitamine D te laten opnemen.

Preventie van valincidenten

Om breuken te voorkomen is het belangrijk te zorgen voor een veilige omgeving met zo weinig mogelijk obstakels (vb. losliggende tapijten) en een goed zicht (vb. een bril indien nodig). Het is bij patiënten met osteoporose sterk aanbevolen om samen met een maatschappelijk werker, thuisverpleegkundige of psychomotorisch therapeut de risico's op valincidenten in de thuissituatie in te schatten en eventuele aanpassende maatregelen te nemen.

Andere ongezonde levensstijlrisicofactoren vermijden

Aangezien roken en overmatig alcoholgebruik het risico op osteoporose verhogen, dienen patiënten dan ook aanbevolen te worden om deze risicofactoren zoveel mogelijk te vermijden. Eventueel

kan een aanvullende behandeling worden opgestart.

Aanpassen van de antipsychotische medicatie

In eerste instantie dient de prolactinespiegel bij het toedienen van antipsychotische medicatie goed opgevolgd te worden. De *World Psychiatric Association* (16) beveelt aan om de prolactinespiegel te bepalen bij de opstart van de medicatie en na 3 maanden. Indien de prolactinespiegel normaal is, is een jaarlijkse screening voldoende. Indien deze screening te duur wordt bevonden, kan men ervoor opteren om bij opstart enkel te screenen wanneer er seksuele disfuncties aanwezig zijn. Bij vrouwen gaat het dan vooral om amenorroe, oligomenorroe of pijn aan de borsten, bij mannen om galactorroe en gynecomastie. Bij het rapporteren van nieuwe seksuele disfuncties (verminderd libido, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen...) na de opstart van het antipsychoticum of verhoging van de dosis, dient eveneens een prolactinespiegel bepaald te worden. In dit geval dient de prolactinespiegel elke 3 maanden herhaald te worden tot de klachten afgenomen zijn. Er wordt aanbevolen om bij prolactinespiegels boven 1.000mIU/L, en dit na herhaalde metingen (prolactinespiegels kunnen erg variëren over de tijd heen), over te schakelen naar een antipsychoticum met een lager risicoprofiel of alleszins een vermindering van de huidige dosis te overwegen (17). Een ander alternatief is het toedienen van een dopamine-agonist, zoals bromocriptine of cabergoline (18). In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de risico's op prolactinstijging van veelgebruikte antipsychotica (Tabel 3).

Vroegtijdige detectie

Een snelle detectie van een (risico op) botverlies is een belangrijke stap in de preventie van osteoporose. Indien een diagnose tijdig gesteld wordt, kan het

Tabel 2: Calciumbronnen.

Voedsel	Portie	Calcium (mg)
Kaas	100g	315-370
Halfvolle melk	500ml	663
Volle melk	500ml	638
Yoghurt	125g	225
Spinazie	100g	130
Broccoli	100g	100
Selder en bonen	100g	80
Gedroogde vijgen	100g	280
Hazelnoten	100g	200

Bron: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page

botverlies vertraagd of zelfs stopgezet worden, waardoor ernstige gevolgen zoals fracturen voorkomen kunnen worden. Personen met een verhoogd risico, kunnen best hun botmineraaldichtheid laten meten.

In België wordt een botdensitometrie terugbetaald (sinds 1 augustus 2010) indien aan bepaalde criteria voldaan wordt. Een terugbetaling kan heden ten dage maximum om de 5 jaar gebeuren en is onder andere mogelijk bij hyperprolactinemie, dit ongeacht de leeftijd van de patiënt (20).

Detectie van het risico op osteoporose aan de hand van de 1-minuut vragenlijst

De *International Osteoporosis Foundation* (21) heeft een 1-minuut durende vragenlijst opgesteld om na te gaan of men risico loopt op osteoporose. De Nederlandse en Franstalige versie van deze vragenlijst kunnen ook online geraadpleegd worden via de volgende link: <http://sterkebotten.be/index.php/nl/minuut-test> en <http://www.iofbonehealth.org/iof-one-minute-osteoporosis-risk-test>. Indien men 'ja' antwoordde op één van de vragen, dan heeft men een verhoogd risico op osteoporose. Een positief antwoord betekent echter niet dat men lijdt aan osteoporose. Zoals eerder aangegeven in deze bijdrage, kan de diagnose van osteoporose enkel gesteld worden aan de hand van een botdensitometrie. Deze vragenlijst kan, samen met de vragenlijst om het risico op fracturen te bepalen (21) (zie hieronder), mogelijke indicaties geven om een botdensitometrie te overwegen. Concrete aanbevelingen hieromtrent zijn er tot op heden niet**.

Detectie van het risico op fracturen aan de hand van de FRAX-score

Het 10-jaarsfractuurrisico kan worden berekend met behulp van de FRAX-methode, een mathematisch model ontwikkeld door de WHO (22). Aan de hand van een

Tabel 3: Risico's op prolactinestijging van veelgebruikte antipsychotica (naar: 19).

	Prolactine-verhogend effect
Amisulpiride	+++
Aripiprazole	++
Asenapine	+
Clozapine	+
Illoperidone	+
Lurasidone	++
Olanzapine	++
Paliperidone	+++
Quetiapine	+/-
Risperidone	+++
Sertindole	+
Ziprasidone	++

0 = geen tot minimaal risico; +/- = minimaal risico; + = laag risico; ++ = matig risico; +++ = hoog risico.

algoritme kan het risico op een botbreuk (van de ribben, bekken, onderarm, opperarm, schouderblad, heup/dijbeen, sleutelbeen, borstbeen, scheenbeen, kuitbeen, en een ingezakte wervelkolom) berekend worden voor de komende tien jaar. De FRAX-score wordt berekend aan de hand van 11 risicofactoren:

Een snelle detectie van een (risico op) botverlies is een belangrijke stap in de preventie van osteoporose. Indien een diagnose tijdig gesteld wordt, kan het botverlies vertraagd of zelfs stopgezet worden, waardoor ernstige gevolgen zoals fracturen voorkomen kunnen worden.

(a) leeftijd, (b) geslacht, (c) lengte, (d) lichaamsgewicht, (e) roken, (f) alcoholgebruik (meer dan 3 eenheden alcohol per dag), (g) eerdere botbreuken, (h) heupfracturen bij vader of moeder, (i) het gebruik van orale corticosteroiden, (j) reumatoïde artritis, (k) secundaire osteoporose (bijvoorbeeld Type 1 diabetes mellitus of vrouwen die in de overgang raken als ze jonger zijn dan 45 jaar).

Voor een nog betrouwbaardere schatting kan, indien dit beschikbaar is, de uitslag van een botmineraaldichtheidsmeting toegevoegd worden. Met de praktische FRAX-software (gratis te raadplegen op: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>) krijgt men een cijfer waarmee de kans op een breuk binnen de eerstkomende tien jaar opgegeven wordt in de vorm van een percentage.

Behandeling van osteoporose

De behandeling richt zich op 2 zaken:

- de afname van de botsterkte te tegengaan. Medicijnen spelen daarbij een belangrijke rol. Hierdoor neemt de kans op botbreuken en ingezakte wervels af. Daarnaast moet men ook aandacht besteden aan een gezonde levensstijl en het goed opvolgen van de endocriene nevenwerkingen van antipsychotische medicatie.
- de kans op vallen verkleinen. Botbreuken zijn immers vrijwel altijd het gevolg van een val.

De medicamenteuze behandeling is gebaseerd op manipulatie van de botopbouw: inhibitie van botaafbraak (bisfosfonaten), stimulatie van botaanmaak (teriparatide) of gemengde effecten (strontiumranelaat) (23). Bisfosfonaten zijn de medicijnen die het meest voorgeschreven worden ter behandeling van osteoporose. Het nadeel is echter dat bisfosfonaten veel bijwerkingen hebben, waaronder misselijkheid, buikpijn, en het risico op slokdarmontstekingen.

Conclusie

Eén op acht patiënten met schizofrenie lijdt aan osteoporose. Patiënten met schizofrenie hebben een bijna drievoudig verhoogd risico op schizofrenie in vergelijking met gezonde controlepersonen. Zorgverstrekkers dienen dan ook

voldoende aandacht te hebben voor deze stille, sluimerende ziekte. Preventie vormt de hoeksteen van een multidisciplinaire aanpak. Hierin staan zowel een actieve en gezonde levensstijl, als het goed opvolgen van de nevenwerkingen van antipsychotische medicatie

centraal. In deze bijdrage hebben we enkele richtlijnen willen aanreiken voor de klinische praktijk. Er is echter nood aan een Belgische multidisciplinaire richtlijn die de toets van de internationale wetenschappelijke literatuur kan doorstaan.

Nota's

- * Oestrogeen heeft een remmend effect op de cytokines die verantwoordelijk zijn voor de conversie van precursorcellen naar osteoclasten, de cellen verantwoordelijk voor botresorptie (bron: Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257(5066):88-91).
- ** Zoals aangegeven dient de zorgverstrekker er zich bewust van te zijn dat een botdensitometrie enkel terugbetaald wordt wanneer aan specifieke indicaties voldaan is. Voor de volledige voorwaarden: zie referentie 19.

Referenties

1. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. *Tech Rep Ser.* 2003;921:1-164.
2. Stubbs B, De Hert M, Sepehry A, Correll CU, Mitchell AJ, et al. Meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; submitted.
3. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
4. De Hert M, Vancampfort D. Screening, opvolging en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij behandeling met antipsychotische medicatie. *Neuron* 2012;17(5):1-6.
5. Myles N, Newall HD, Curtis J, Nielssen O, Shiers D, et al. Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis: a systematic meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):468-75.
6. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, De Hert M. Fysieke activiteit en schizofrenie: wetenschappelijke evidentie en concrete richtlijnen. *Neuron* 2011;16(7):1-5.
7. Kessler RC, Birmaher B, Demler O, et al. The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCSR). *Biol Psychiatry* 2005;58:668-76.
8. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, et al. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2013;47(2):197-207.
9. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012.
10. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World* 1998;22:190-4.
11. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, et al. (2010) Loading and skeletal development and maintenance. *J Osteoporos* 2011: 786752.
12. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol* 2008;22 (Suppl 2):46-55.
13. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(2):141-7.
14. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, Makita K, Yagi G, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):385-91.
15. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
16. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10(2):138-51.
17. Peveler RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008; 22(Suppl.):98-103.
18. De Hert M, Detraux J, Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin Drug Safe* 2014; doi: 10.1517/14740338.2014.906579.
19. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; doi: 10.1007/s40263-014-0157-3.
20. K.B. van 02.06.2010 tot wijziging van de art.17, § 1, 7° en 17ter, A, 7°, en B, van de bijlage bij het K.B. van 14.09.1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, B.S. van 28.06.2010 (Ed. 2).
21. International Osteoporosis Foundation. Geraadpleegd op 15 januari 2014 op <http://www.iofbonehealth.org/>.
22. Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
23. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie derde herziening; Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2011.

 **Seroquel** **XR**
quetiapine *extended release tablets*

Extended-Release Tablets

AstraZeneca 

SSRI in *down upside* *world the* *Turning*

Introducing the **Flat Price Concept**

TELIA

Per os toegediende cannabisextracten, tetrahydrocannabinol (THC) en een cannabinoïd in mondspray zouden de spasticiteit en de pijn bij multiple sclerose (MS) kunnen verlichten. Magnetische therapie en ginkgo biloba zouden de vermoeidheid verminderen en reflexologie zou de tolerantie voor paresthesiën verbeteren, volgens de AAN. Tekst en uitleg (1).

MULTIPLE SCLEROSE

HET NUT VAN CANNABIS EN ANDERE ALTERNATIEVE BEHANDELINGEN

Dominique-Jean Bouilliez

Een groep experts onder leiding van Vijayshree Yadav (Un. Oregon) heeft de literatuur over alternatieve behandelingen voor MS doorgenomen: cannabinoïden, biofeedback, hypnose, voedingssupplementen (glucosamine, linolzuur), oefeningen en manipulaties (yoga, massage), en naturopathische praktijken, waaronder behandeling met bijengif. Eerste vaststelling: de kwaliteit van de studies is uiteenlopend. Tweede vaststelling: er wordt zeer weinig gezegd over de veiligheid. Derde vaststelling: er wordt nagenoeg niets meegedeeld omtrent eventuele of reële medicamenteuze interacties.

De onderzoekers hebben 9 studies met cannabinoïden teruggevonden, waarvan 3 klasse I- en 2 klasse II-studies bij patiënten met *relapsing remitting MS* (RRMS), secundair progressieve MS (SPMS) en primair progressieve MS (PPMS). Die studies toonden aan dat perorale cannabisextracten de symptomen van spasticiteit en de subjectieve pijn, die niet te wijten is aan centrale neuropathische pijn, verlichten (niveau A). Ze doen waarschijnlijk niets aan de objectieve spasticiteit en het beven (niveau B) en hebben mogelijk een effect op de urinaire symptomen (niveau B).

De analyse heeft ook uitgewezen dat THC de symptomen van spasticiteit en niet-neuropathische pijn verlicht (niveau B) gedurende een periode van 12 maanden. Die gunstige effecten werden echter enkel aangetoond met beoordelingsschalen die door de patiënten zelf ingevuld werden, en niet door objectieve metingen van de pijn en de spasticiteit, zoals de schaal van Ashworth. De meeste studies met cannabinoïden waren van korte duur (6-15 weken) en zeggen niets over de bijwerkingen.

De onderzoekers hebben twee klasse III-studies teruggevonden omtrent het roken van marihuana. De gegevens van die studies volstaan echter niet om de veiligheid en het effect ervan op de spasticiteit, de pijn en de cognitieve functies te evalueren.

Over het algemeen werden cannabinoïden goed verdragen, hoewel 50-80% van de patiënten lichte tot matige bijwerkingen rapporteerde. De patiënten in de placebogroepen meldden echter ook veel bijwerkingen: duizeligheid, slaperigheid, concentratieproblemen, draaierigheid... Het panel van experts vraagt dan ook een grondigere analyse van de veiligheid voor het een conclusie wil trekken.

Andere alternatieve behandelingen waarvan de werkzaamheid niet te voorspellen is

De 2 klasse I-studies en de 2 klasse II-studies met ginkgo biloba bij patiënten met de 3 vormen van MS wijzen op een gering, maar reëel effect op de vermoeidheid na 4 weken (niveau C). Ginkgo biloba verbetert de cognitieve functies echter niet (niveau A). De kwaliteit van ginkgo bilobaproducten blijkt echter belangrijk te zijn in termen van werkzaamheid en bijwerkingen. Er is helaas niets gepubliceerd over medicamenteuze interacties.

De auteurs hebben vier studies gevonden over voetzoolreflexologie (1 klasse I-studie, 2 klasse II-studies en 1 klasse III-studie), die stellen dat voetzoolreflexologie de paresthesiën bij MS vermindert (niveau C). Er zijn evenwel onvoldoende gegevens om het effect van voetzoolreflexologie op de pijn, de levenskwaliteit, de handicap, de spasticiteit, de vermoeidheid, de cognitieve functies, de darm- en blaasfuncties, de depressie, de angst en de slapeloosheid te evalueren.

Magnetische therapie zou een gunstig effect kunnen hebben op de vermoeidheid, maar niet op de depressie (niveau B).

Het is tot slot niet bewezen dat een Amerikaans behandelingsschema (het 'Cari Loder'-schema, een combinatie van een tricyclische antidepressivum, fenylalanine en vitamine B12), bijengif, een vetarm dieet met omega-3-supplementen of een dieet met supplementen van visolie enige werkzaamheid aan de dag leggen (niveau C).

Referenties

1. Yadav V, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82(12):1083-92.

AGENDA

NATIONAL

October

The Belgian Neurological Society: 5th Belgian Brain Congress. How to modulate the Brain: Facts, Fiction, Future

04/10/2014, 9h00 – 18h00. ICC, Ghent.

Co-chairmen: D Van Roost & W Fias

For further information: General Secretary. Professor Alain Maertens de Noordhout (al.maertens@chu.ulg.ac.be)

INTERNATIONAL

August

7th World Congress for Psychotherapy

05/08/14-29/08/14, Durban - South Africa

Info: <http://wcp2014.com/>

September

World Congress on NeuroTherapeutics: Dilemmas, Debates & Discussions (DDDn)

04/09/14-07/09/14, Basel, Switzerland

Info: <http://www.congressmed.com/neurology/>

ECTRIMS 2014 (together ACTRIMS & LACTRIMS)

10/09/14-13/09/14, Boston, USA

Info: <http://www.ectrims.eu/conferences-and-meetings>

44th Annual Congress of the European Association for Behavioural and Cognitive Therapies (EABCT)

10/09/14-15/09/14, The Hague, , The Netherlands

Info: www.eabct2014.org

16th World Congress of Psychiatry 2014 (WPA 2014)

14/09/14-16/09/14, Madrid, Spain

Info: <http://www.wpamadrid2014.com/>

22nd Congress of the European Sleep Research Society

14/09/14-16/09/14, Tallinn, Estonia

Info: <http://www.congrex.ch/esrs2014>

6th World Congress on Mental Health and Deafness

16/09/14-19/09/14, Belfast, , Ireland

Info: <http://www.wcmhd2014.org/>

4th European Headache and Migraine Trust International Congress

18/09/2014, Copenhagen – Denmark

Info: <http://www2.kenes.com/ehmtic2014/Pages/Home.aspx>



Tijdens deze *annual meeting* van de *American Academy of Neurology* (AAN) was er geen therapeutische scoop over de ziekte van Parkinson. Wat onthouden we dan wel? De teleurstelling over de adenosinereceptorantagonisten, de steeds meer realistische beloftes over parthenogenetische stamcellen en een mogelijk nieuwe jeugd voor levodopa.

AAN: DE ZIEKTE VAN PARKINSON

HET BEVEN IS MERKBAAR, MAAR ER IS WEINIG (THERAPEUTISCHE) BEWEGING

Dominique-Jean Bouilliez

Een Californisch team onder leiding van Ruslan Semechkin gebruikte een niet-menselijk primate model om de veiligheid en het werkzaamheidsprofiel van menselijke parthenogenetische stamcellen van neuronale oorsprong (*human parthenogenetic stem cell derived neural stem cells – hpNSCs*) te proberen bepalen. Het implanteren van die hpNSCs vertaalde zich in een differentiatie van dopaminerge neuronen met secretie van neurotrofe factoren. Op klinisch vlak hebben de onderzoekers geen dyskinesie of dystonie na de implantatie vastgesteld. Dit creëert hoop voor gebruik bij mensen zonder groot risico (1).

Een Brits team ging op zoek naar nieuwe therapeutische doelwitten, meer bepaald bij patiënten met vroegtijdige parkinson. Het team vond een pathogenetisch mechanisme dat leidt tot het verlies van PINK1 met een tekort aan dopaminerge cellen op diermodel (de zebravis). Inhibitie van deze TIGAR-route (*TP53 Inducible Glycolysis and Apoptosis Regulator*) zou een van de nieuwe therapeutische doelwitten kunnen zijn (2).

Voorlopige resultaten doen stof opwaaien

De ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door een eiwit met de naam alfa-synucleïne. De aggregaten ervan die in de neuronen worden gevormd laten uiteindelijk de neuronen afsterven. Er zijn twee types aggregaten (eentje ervan lijkt op een schaal van een miljoenste van een millimeter, op een spaghetti'sliert; het andere, platter, doet denken aan de vorm van linguini). Ze verschillen van elkaar door hun functionele eigenschappen (hechting aan de cellen, toxiciteit, persistentie en verspreiding). We weten sinds enkele jaren ook dat **isradipine**, een calciumantagonist die op de markt werd gebracht om arteriële hypertensie te behandelen, de oude dopaminerge cellen 'verjongt' door de calciumtoxiciteit te moduleren. Aangezien in andere onderzoeken wordt gesuggereerd dat bepaalde calciumblokkers een autofagie kunnen induceren en dus de oligomeren van alfa-synucleïne kunnen elimineren, hebben Mark Stahl en zijn medewerkers dit getest op een parkinsonmodel van de zebravis met overexpressie van humaan alfa-synucleïne. Ze stelden vast dat isradipine leidt tot een overregulatie van de autofagie en een toename van de overleving van de zebravissen met

parkinson, die verband houdt met de afname van de neuronale toxiciteit van dit eiwit (3).

Voor preladenant, een adenosine A2-receptorantagonist, werden in studies op diermodel en in fase IIb bemoedigende resultaten gevonden, waardoor een fase III wordt overwogen. Het middel werd dus in monotherapie geëvalueerd in een gerandomiseerde multicentrische dubbelblinde studie bij een groep van 1.007 patiënten met beginnende parkinson die nog geen enkele behandeling hadden gekregen (gemiddelde evolutieduur: 0,4 jaar; gemiddelde leeftijd: 63 jaar). De patiënten werden gerandomiseerd in 5 groepen met 3 verschillende doses preladenant versus placebo en versus rasagiline 1mg. De werkzaamheid werd beoordeeld met de UPDRS 2-(activiteiten van het dagelijkse leven) en 3-score (motorische functies) op 26 weken behandeling, maar gaf geen positieve resultaten. Ook al konden we een uitstekende verdraagzaamheid vaststellen, toch moeten we een kanttekening maken bij de negativiteit van deze studie, vermits de groep met rasagiline ook niet verder evolueerde. Aangezien we een heel sterk placebo-effect opmerkten in de Oost-Europese landen en die van Latijns-Amerika, is het niet onmogelijk dat dit het teleurstellende resultaat kan verklaren (4).

Levodopa: een glamoureuze terugkeer?

In GLORIA, een register met 372 patiënten in 74 centra verspreid over 18 landen, werd de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn (24 maanden) bevestigd van de intestinale gel levodopa-carbidopa toegediend als een continue perfusie via een draagbare pomp geplaatst via een percutane endoscopische gastrostomie. Concreet werden de mediane ON-scores op de UPDRS II en III teruggedrongen met 3,1 en 3,3 punten op 12 maanden ($p = 0,0107$ en $0,0128$), terwijl het aantal uren dyskinesie of OFF-fase respectievelijk afnamen met 5,2 en 7,1 uur ($p = 0,0228$ en

$p < 0,0001$). Op het vlak van levenskwaliteit werd de score op de visuele schaal EQ-5D ook verbeterd met 0,17 punten ($p = 0,0001$) (5).

Dat de digestieve absorptie van levodopa varieert, is een dagelijkse realiteit. Dit heeft een impact op het vlak van motorische complicaties en beperkt het gebruik tijdens motorische fluctuaties. Om die farmacokinetiek te optimaliseren greep Martin Freed terug naar de poederbereiding van levodopa om de absorptie via inhalatie te bewerkstelligen. In zijn dubbelblinde studie werden 24 parkinsonpatiënten opgenomen in het stadium van de fluctuaties (minstens 2 uur OFF per dag), die 4 keer per dag levodopa namen. Hij toonde aan dat levodopa in poedervorm in een dosis van 50mg na 5 minuten leidde tot een significante motorische verbetering, met een duurzaam voordeel (90 tot 100min) en zonder dyskinesie of wijziging in de spirometrie (6).

Zonder geneesmiddelen: de rendabele aanpak

Bepaalde behandelingen zonder geneesmiddelen kunnen nuttig zijn. Zo werd van fysieke aerobe activiteit in een niet-gecontroleerde studie in het echte leven met 60 patiënten met Hoehn-Yahr-classificatie II aangetoond dat drie keer per week 45 minuten dit soort oefeningen doen gedurende zes maanden leidde tot een verbetering van de motorische items (parkinsonsymptomen, wandelsnelheid), maar ook van heel wat niet-motorische items zoals vermoeidheid en humeur (7). Dit positieve effect op het humeur werd ook vastgesteld in een studie die op een prospectieve manier het risico van depressie bij parkinsonpatiënten in functie van de fysieke activiteit evalueerde (8). Tot slot kan met lichttherapie met een intensiteit van 5.000lux, 2 uur/dag gedurende 2 weken, een significante verbetering van de slaaperigheid overdag bij parkinsonpatiënten worden verkregen. Het effect blijft

tot twee weken na het stopzetten van de behandeling behouden (9).

Een moeilijke diagnose die we kunnen verbeteren

De diagnose van de ziekte van Parkinson stellen, blijft moeilijk. Zeker in het begin, zoals de resultaten van een clinico-neuropathologische en longitudinale studie (Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders, AZSAND) aantonen. Als de diagnose van parkinson wordt gesteld tijdens de eerste consultatie, is ze maar correct voor 53% van de 'waarschijnlijke' ziekten die worden onderzocht na minder dan vijf jaar evolutie maar reageren op de dopaminerge behandeling. Als dat eerste bezoek plaatsvindt na die vijf jaar evolutie, is de diagnose in 88% van de gevallen juist. De klinische criteria die de waarschijnlijkheid van de juiste diagnose vergroten zijn respons op de behandeling, motorische fluctuaties, dyskinesie en, pathognomischer, hyposmie (10).

Vanwege die moeilijkheden werd gezocht naar biomarkers, waarvan er enkele die werden voorgesteld in dezelfde sessie veelbelovend leken te zijn.

Referenties

1. Semechkin R, et al. A Large-Scale Non-Human Primate Study Of The Safety And Efficacy Of Neural Stem Cells Derived From Human Pluripotent Stem Cells. AAN 2014. Abstract#S7.001.
2. Bandmann O, et al. TIGAR Inhibition Rescues Dopaminergic Neurons in Common Forms of Early Onset Parkinson's Disease. AAN 2014. Abstract#S7.002.
3. Stahl M, et al. Isradipine Rescues Alpha-synuclein Toxicity in a Zebrafish Model of Parkinson's Disease by Upregulating Autophagy. AAN 2014. Abstract#S7.003.
4. Stocchi F, et al. Phase-3 Clinical Trial of the Adenosine 2a Antagonist Preladenant, Given as Monotherapy, in Patients with Parkinson's Disease. AAN 2014. Abstract#S7.004.
5. Antonini A, et al. Global Long-Term Registry On Efficacy And Safety Of DUODOPA In Patients With Advanced Parkinson's Disease In Routine Care (GLORIA): 12-Month Interim Findings. AAN 2014. Abstract#S7.005.
6. Freed M, et al. Rapid Levodopa Augmentation Following Inhaled CVT-301 Results in Rapid Improvement in Motor Response When Administered to PD Patients in the OFF State. AAN 2014. Abstract#S7.007.
7. Uc E, et al. Real Life Aerobic Walking Exercise in Parkinson's Disease. AAN 2014. Abstract#S7.006.
8. Liu R, et al. Physical Activity and Risk of Comorbid Depression with Parkinson Disease. AAN 2014. Abstract#P4.056.
9. Videnovic A, et al. Bright Light Therapy Improves Excessive Daytime Sleepiness Associated with Parkinson's Disease. AAN 2014. Abstract#S9.003.
10. Adler C, et al. Low Diagnostic Accuracy of a Clinical Diagnosis of Early Parkinson's Disease: Findings of the Arizona Parkinson's Disease Consortium. AAN 2014. Abstract#S37.001.



HET AANPAKKEN VAN DE BELANGRIJKSTE UITDAGINGEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON STAAT CENTRAAL IN ONZE MISSIE

Als nieuw biofarmaceutisch bedrijf werken we dagelijks samen met diverse gezondheidswerkers.

We gebruiken onze kennis, onze middelen en onze passie om nieuwe oplossingen te ontwikkelen die een reëel verschil betekenen in de neurowetenschap.

Voor AbbVie ligt de wetenschap aan de basis van deze oplossingen, die op hun beurt leiden naar nieuwe mogelijkheden. Voor ieder van ons.

Meer informatie op abbvie.be

AbbVie richt zich op:

HEPATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
NEUROWETENSCHAPPEN
ONCOLOGIE
NIERZIEKTEN
DE GEZONDHEID VAN VROUWEN

PEOPLE. PASSION. POSSIBILITIES

abbvie

Abilify® (aripiprazole) bij de behandeling van schizofrenie

Abilify® (aripiprazole) is een 2^e generatie antipsychoticum met een uniek werkingsmechanisme. Daardoor verschilt het van de andere beschikbare behandelingen voor schizofrenie. Lundbeck verwacht dit jaar de injecteerbare vorm aripiprazole voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen te lanceren. Bij deze nemen we de gelegenheid om een stand van zaken op te maken betreffende het therapeutische effect van aripiprazole bij schizofrenie.

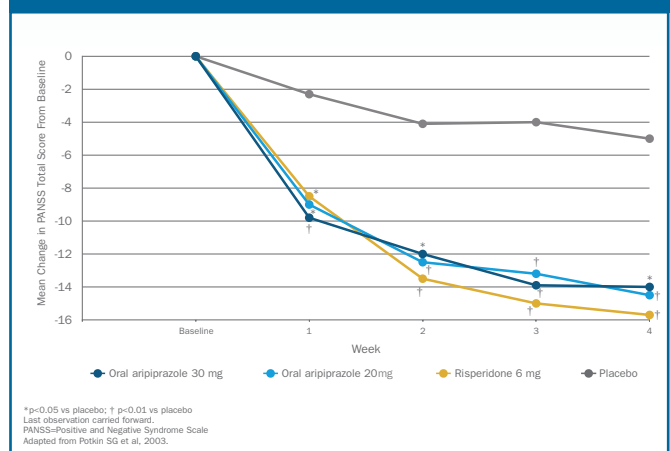
In tegenstelling tot alle andere antipsychotica, heeft aripiprazole een partieel dopamine-agonistisch effect. Dat vertaalt zich in een antagonisme in de dopaminerijke zones (bij schizofrenie vooral het mesolimbisch systeem) en een agonistisch effect in de dopamine-arme zones (namelijk het mesocorticaal systeem). Naast dit uniek farmacologische effect, werkt aripiprazole ook als een 5-HT_{2A}-antagonist en een partiële 5-HT_{1A}-agonist.

Twee klinische studies, één op korte en één op lange termijn, illustreren voortreffelijk de werkzaamheid en goede tolerantie van aripiprazole bij de behandeling van schizofrenie.

In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie van vier weken, werden de werkzaamheid, de veiligheid en de tolerantie van aripiprazole aangetoond bij patiënten met acute exacerbatie van schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (1). In deze studie werden 404 patiënten gerandomiseerd in vier groepen: aripiprazole (20mg/dag p.o.), aripiprazole (30mg/dag p.o.), risperidone (6mg/dag p.o.) of placebo (p.o.). De onderzochte populatie was gemiddeld 38 tot 40 jaar oud en voor 70% samengesteld uit mannen. Schizofrenie was gediagnosticeerd bij 72% van de patiënten, schizoaffectieve stoornis bij 28%. De score op de 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS) schommelde tussen 92,6 en 95,7 in de studiepopulatie. Na 1 week behandeling zag men in deze studie een statistisch significant verschil van de 2 geteste dosissen Abilify in vergelijking met placebo en dit voor zowel de globale PANSS-score als voor de subschalen van de positieve en negatieve symptomen.

Deze verbetering nam toe tot de vierde week van de behandeling. Dezelfde tendensen werden waargenomen met risperidone. Voor

Figuur 1: Change in PANSS score from baseline to week 4.

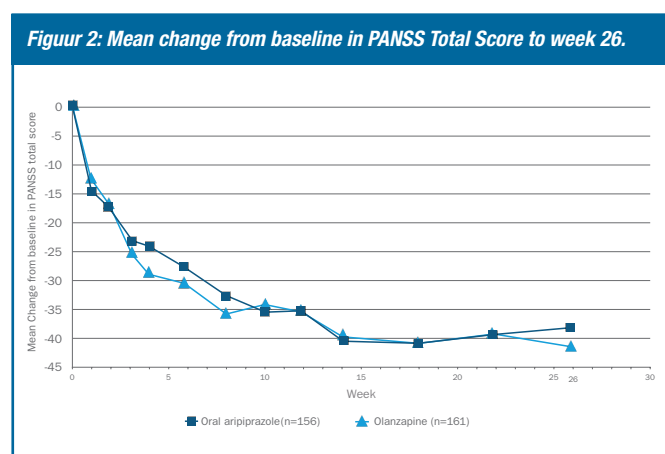


de score van de subschaal van de negatieve symptomen van de PANSS was het evenwel twee weken wachten vóór risperidone een statistisch significante werkzaamheid bereikte vs placebo, terwijl aripiprazole op dat vlak al significant resultaat opleverde na één week, en dit in de twee geteste dosissen. (Figuur 1) (1).

Op het vlak van veiligheid en tolerantie, werd er geen enkel significant verschil waargenomen tussen aripiprazole en de placebo op de schalen van de extrapiramidale symptomen. Risperidone veroorzaakte meer dystonie en hypertonie dan placebo. De gemiddelde prolactineconcentraties daalden onder aripiprazole (van -6,4 tot -6,6 ng/ml), terwijl ze met risperidone significant toenamen (+ 47,9ng/ml). Het QTc-interval werd door aripiprazole niet beïnvloed en beide behandelingen veroorzaakten slechts een lichte gewichtstoename (0,8 tot 1,2 kg).

Tijdens een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie van 26 weken, werden 317 schizofreniepatiënten (gemiddelde leeftijd 38,4 jaar; 72% mannen, gemiddeld gewicht 81,5 kg) met acuut

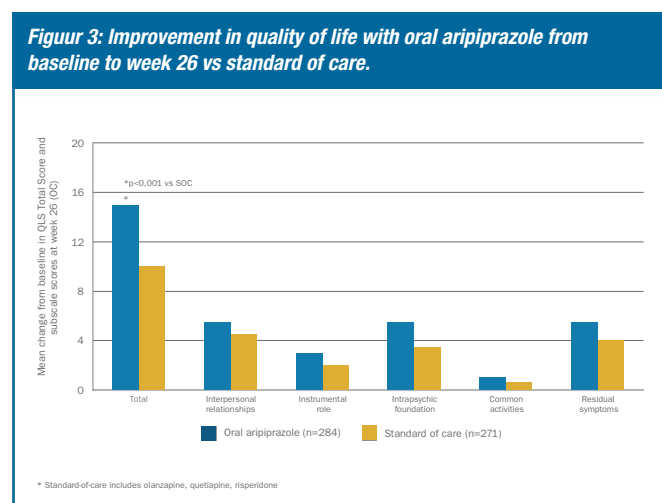
recidief, waarvoor hospitalisatie nodig was, behandeld met aripiprazole (15 tot 30mg/dag) of olanzapine (10 tot 20mg/dag) (2). De PANSS-score van de studiepopulatie bij het begin van de studie bedroeg respectievelijk 94,8 en 94,5 in de groepen aripiprazole en olanzapine. Tijdens de behandeling met de beide producten, kon een uitgesproken (tot -40), snelle (-15 vanaf de eerste week) en stabiele (vanaf de 15^e week) daling van de PANSS-scores gemeten worden (**Figuur 2**) (2).



Na 26 weken vertoonde een groter aantal patiënten die behandeld werden met olanzapine (37%) een significante toename ($p < 0,001$) van het lichaamsgewicht in vergelijking met de aripiprazolegroep (14%). Bij patiënten behandeld met aripiprazole, was over een totale periode van 26 weken het lichaamsgewicht afgenomen met gemiddeld 1,37 kg, terwijl de groep onder olanzapine zijn lichaamsgewicht zag toenemen met gemiddeld 4,23 kg over dezelfde periode (2). De toename van het lichaamsgewicht in de olanzapinegroep ging logischerwijs gepaard met een significante degradatie van het lipidenprofiel, namelijk een verhoging van de totale cholesterol, de LDL-cholesterol en de triglyceriden en een verlaging van de HDL-cholesterol. Dergelijke stoornissen werden niet in dezelfde mate waargenomen bij patiënten onder aripiprazole.

Het is altijd relevant om na te gaan of de resultaten van gecontroleerde en gerandomiseerde klinische spijludies ook merkbaar zijn in het echte leven. Daarvoor werd de STAR-studie gerealiseerd (*Schizophrenia Trial with Aripiprazole*) (3). Het primair eindpunt was de evaluatie van de levenskwaliteit en de voorkeur van de patiënten voor aripiprazole ten opzichte van andere antipsychotische standaardbehandelingen (ASB) zoals olanzapine, quetiapine of risperidone. Gedurende 26 weken werd er een multicentrische en gerandomiseerde open studie uitgevoerd bij 555 schizofrenie-

patiënten (gemiddelde leeftijd 38,5 jaar, 59,8% mannen, gemiddeld gewicht 80,7 kg). Na 6 weken behandeling vonden in de aripiprazolegroep meer patiënten hun behandeling 'veel beter' dan hun vorige behandeling (59%) dan in de groep behandeld met ASB (35%). Het verschil was statistisch significant ($p < 0,001$, OC). Ook de totale score voor levenskwaliteit was significant hoger (+16,21) in de aripiprazolegroep dan in de ASB-groep (+10,01; $p < 0,001$). Dat vertaalde zich in een grotere verbetering met aripiprazole in alle subdomeinen van deze schaal, namelijk interpersoonlijke relaties, de instrumentale rol, het intrapsychische fundament, de dagdagelijkse activiteiten en de residuele symptomen (**Figuur 3**) (3).



De resultaten van deze studie suggereren dat de levenskwaliteit en de voorkeur van de patiënt voor de geneesmiddelen beter zijn voor aripiprazole dan voor ASB.

Besluit: Abilify® (aripiprazole; 10-30mg/dag p.o.) komt naar voren als een antipsychotische eerstelijnsbehandeling (4) met een goede werkzaamheid, zowel vanwege zijn snelle als zijn aanhoudende werking en zowel in de context van positieve symptomatologie als van negatieve symptomatologie, en een uitstekende veiligheid en tolerantie.

Referenties

1. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681-90.
2. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 18:47-56.
3. Taylor D, Hanssens L, Loze JY, Pans M, L'Italien G, et al. Preference of medicine and patient-reported quality of life in community-treated schizophrenic patients receiving aripiprazole vs standard of care: results from the STAR study. *Eur Psychiatry* 2008;23(5):336-43.
4. Hasan et al., & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012;13:318-78.



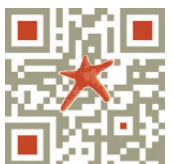
NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Abilify 10 mg – 15 mg – 30 mg tabletten. Abilify 7,5 mg/ml oplossing voor injectie. Abilify 1 mg/ml drank. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat respectievelijk 10 mg, 15 mg of 30 mg aripiprazol. Elke ml oplossing voor injectie bevat 7,5 mg aripiprazol. Elke ml drank bevat 1 mg aripiprazol. **FARMACEUTISCHE VORM** Tablet. Oplossing voor injectie. Drank. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Tabletten en drank: Behandeling van schizofrenie bij volwassenen en jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder. Behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire I stoornis en voor de preventie van een nieuwe manische episode bij volwassenen die voorheen voornamelijk manische episodes hadden en bij wie deze manische episodes reageerden op de behandeling met aripiprazol. Behandeling gedurende maximaal 12 weken van matige tot ernstige manische episodes in bipolaire I stoornis bij jongeren met een leeftijd van 13 jaar en ouder. Oplossing voor injectie: Voor de snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij patiënten met schizofrenie of bij patiënten met manische episodes bij een bipolaire I stoornis, indien orale behandeling niet geschikt is. De behandeling met aripiprazol oplossing voor injectie dient zo snel als klinisch mogelijk te worden gestopte en

te worden gevolgd door het gebruik van oraal aripiprazol. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Dosering voor tabletten en drank: Volwassenen: Schizofrenie: de aanbevolen aanvangsdosering voor Abilify is 10-15 mg per dag (d.w.z. 10 of 15 ml drank/dag) met een onderhoudsdosering van 15 mg per dag, éénmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden. Een gekalibreerde maatbeker en een gekalibreerde druppelpipet van 2 ml zijn bijgeleverd in de verpakking. Abilify is effectief in een doseringsbereik van 10 tot 30 mg/dag (d.w.z. 10 tot 30 ml drank/dag). Verhoogde werkzaamheid bij doseringen hoger dan een dagelijkse dosis van 15 mg is niet aangetoond, hoewel individuele patiënten voordeel kunnen hebben van een hogere dosis. De maximale dagdosering mag de 30 mg niet overschrijden. Manische episodes bij bipolaire I stoornis: de aanbevolen aanvangsdosering voor Abilify is eenmaal daags 15 mg (d.w.z. 15 ml drank/dag) als monotherapie of als combinatietherapie, onafhankelijk van maaltijden. Sommige patiënten kunnen voordeel hebben van een hogere dosis. De maximale dagdosering mag de 30 mg (d.w.z. 30 ml drank/dag) niet overschrijden. Preventie van recidiverende manische episodes bij bipolaire I stoornis: voor de preventie van recidiverende manische episodes bij patiënten die aripiprazol hebben gehad als monotherapie of combinatietherapie, dient de therapie te worden voortgezet met dezelfde dosering. Aanpassing van de dagelijkse dosering, inclusief een dosisreductie, dient te worden overwogen op basis van de klinische status. Pediatriche patiënten: Schizofrenie in jongeren vanaf een leeftijd van 15 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Abilify is 10 mg/dag toegediend op een éénmaal daags schema, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (door Abilify orale suspensie 1 mg/ml te gebruiken) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 opeenvolgende dagen om de aanbevolen dosering van éénmaal daags 10 mg te bereiken. Indien van toepassing, dienen dosisverhogingen toegediend te worden in stappen van 5 mg zonder de maximale dagelijkse dosis van 30 mg te overschrijden. Abilify is werkzaam bij een dosis van 10 tot 30 mg/dag. Verbeterde werkzaamheid bij hogere dosis dan de dagelijkse 10 mg is niet vastgesteld hoewel individuele patiënten mogelijk baat hebben bij een hogere dosis. Abilify wordt niet aanbevolen voor gebruik bij schizofreniepatiënten jonger dan 15 jaar vanwege gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. (zie "Bijwerkingen"). Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij adolescenten met een leeftijd van 13 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Abilify is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (gebruik makend van Abilify orale oplossing 1 mg/ml) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 daaropvolgende dagen om de aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg te bereiken. De duur van de behandeling dient beperkt te worden tot de tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen en mag niet langer zijn dan 12 weken. Verhoogde werkzaamheid bij doses hoger dan de dagelijkse dosis van 10 mg is niet aangetoond, en een dagelijkse dosis van 30 mg gaat gepaard met een aanzienlijk hogere incidentie van aanzienlijke bijwerkingen, zoals EPS-gerelateerde bijwerkingen, slaperigheid, vermoeidheid en gewichtstoename (zie "Bijwerkingen"). Doseringen hoger dan 10 mg/dag moeten daarom alleen worden gebruikt in uitzonderlijke gevallen en onder nauwkeurige klinische controle (zie "Bijwerkingen"). Jongere patiënten hebben een verhoogd risico op bijwerkingen geassocieerd met aripiprazol. Daarom wordt Abilify niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die jonger zijn dan 13 jaar (zie "Bijwerkingen"). Prikkelbaarheid gerelateerd aan autistische stoornis: de veiligheid en werkzaamheid van Abilify bij kinderen en adolescenten met een leeftijd jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Dosering voor oplossing voor injectie: Volwassenen: De aanbevolen aanvangsdosering voor aripiprazol oplossing voor injectie is 9,75 mg (1,3 ml), toegediend als een enkelvoudige intramusculaire injectie. Het effectieve doseringsbereik van aripiprazol oplossing voor injectie is 5,25-15 mg als een enkelvoudige injectie. Een lagere dosering van 5,25 mg (0,7 ml), op basis van de individuele klinische status, kan worden toegediend waarbij tevens bij de overweging de reeds gebruikte medicatie voor zowel onderhoud als acute behandeling dient te worden meegenomen. Een tweede injectie kan 2 uur na de eerste injectie worden toegediend op basis van de individuele klinische status, en er mogen niet meer dan drie injecties binnen een 24-uurs periode worden gegeven. De maximale dagdosering van aripiprazol is 30 mg (alle aripiprazol toedieningsvormen meegerekend). Indien aansluitend behandeling met oraal aripiprazol is geïndiceerd, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Abilify tabletten of Abilify drank. Pediatriche patiënten: Er is geen ervaring bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Voor tabletten, oplossing voor injectie en drank: Patiënten met leverfunctiestoornissen: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen. Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen vast te stellen. Bij deze patiënten dient de dosering voorzichtig te worden gehanteerd. Echter bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de maximale dagdosering van 30 mg met voorzichtigheid te worden toegepast. Patiënten met nierfunctiestoornissen: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Ouderen: de effectiviteit van Abilify voor de behandeling van schizofrenie en bipolaire I stoornis bij patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder is niet vastgesteld. Als gevolg van een grotere gevoeligheid van deze populatie dient, wanneer klinische factoren dit rechtvaardigen, een lagere aanvangsdosering te worden overwogen. Geslacht: ten opzichte van mannelijke patiënten is er geen dosisaanpassing nodig voor vrouwelijke patiënten. Rokersstatus: voor rokers is er, gezien de metabolisatie van aripiprazol, geen dosisaanpassing nodig. Dosisaanpassing vanwege interacties: Bij gelijktijdig gebruik van aripiprazol met krachtige CYP3A4 of CYP2D6 remmers, dient de dosering van aripiprazol te worden verlaagd. Wanneer de CYP3A4 of CYP2D6 remmer uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dan dient de aripiprazol dosering te worden verhoogd. Bij gelijktijdig gebruik van aripiprazol met krachtige CYP3A4 inductoren, dient de dosering van aripiprazol te worden verhoogd. Wanneer de CYP3A4 inductor uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dan dient de aripiprazol dosering te worden verlaagd tot de aanbevolen dosering. Wijze van toediening: Abilify tabletten en drank zijn voor oraal gebruik. Bij patiënten die moeilijkheden hebben met innemen van Abilify tabletten kan Abilify drank als alternatief worden gebruikt voor Abilify tabletten. Abilify oplossing voor injectie is voor intramusculair gebruik. Om de absorptie te bevorderen en de variabiliteit te minimaliseren, wordt het aanbevolen te injecteren in de musculus deltoideus of diep in de musculus gluteus maximus, hierbij de adipose gebieden vermijdend. Abilify oplossing voor injectie dient intraveneus of subcutaan te worden toegediend. Abilify oplossing voor injectie is klaar voor gebruik en alleen bedoeld voor kortdurend gebruik. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De meest voorkomende bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken met oraal aripiprazol formuleringen zijn acathisie en nausea, allemaal voorkomend in meer dan 3% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken met aripiprazol oplossing voor injectie zijn misselijkheid, duizeligheid en slaperigheid voorkomend in meer dan 3% van de patiënten. De volgende bijwerkingen kwamen vaker ($\geq 1/100$) voor dan bij placebo of werden geïdentificeerd als mogelijk medisch relevante ongewenste geneesmiddelreacties (*) in klinische onderzoeken met aripiprazol oplossing voor injectie. De frequentie zoals hieronder vermeld is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Zenuwstelselaandoeningen: vaak: slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, acathisie. Hartaandoeningen: soms: tachycardie*. Bloedvataandoeningen: soms: orthostatische hypotensie*, verhoogde diastolische bloeddruk*. Maagdarmstelselaandoeningen: vaak: misselijkheid, braken. Soms: droge mond*. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: soms: vermoeidheid*. De volgende bijwerkingen kwamen vaker ($\geq 1/100$) voor dan bij placebo, of werden

	Publieksprijs	Remgeld WIGW	Remgeld Actief
28 X 10 mg	121,80 €	7,80 €	11,80 €
28 X 15 mg	121,80 €	7,80 €	11,80 €
28 X 30 mg	140,97 €	7,80 €	11,80 €
1,3 ml oplossing voor injectie 7,5 mg/ml	9,09 €	0,97 €	1,61 €
1 mg/ml drank 150 ml	99,24 €	-	-



geïdentificeerd als mogelijk medisch relevante ongewenste geneesmiddelreacties (*) in klinische onderzoeken met oraal aripiprazol formuleringen: Psychische stoornissen: vaak: rusteloosheid, slapeloosheid, angst. Soms: depressie*. Zenuwstelselaandoeningen: vaak: extrapiramidale stoornis, acathisie, tremor, duizeligheid, slaperigheid, sedatie, hoofdpijn. Oogaandoeningen: vaak: wazig zien. Hartaandoeningen: soms: tachycardie*. Bloedvataandoeningen: soms: orthostatische hypotensie*. Maagdarmstelselaandoeningen: vaak: dyspepsie, braken, misselijkheid, obstipatie, speekselvloed. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: vermoeidheid. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Extrapiramidale symptomen (EPS): Schizofrenie - in een lange termijn 52-weeken durende gecontroleerd onderzoek hadden met aripiprazol behandelde patiënten een totaal lagere incidentie (25,8%) van EPS, waaronder parkinsonisme, acathisie, dystonie en dyskinesie, vergeleken met haloperidol behandelde patiënten (57,3%). In een lange termijn 26-weeken durend placebogecontroleerd onderzoek, was de incidentie van EPS voor met aripiprazol behandelde patiënten 19% en voor met placebo behandelde patiënten 13,1%. In een andere lange termijn 26-weeken durend gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 14,8% voor met aripiprazol behandelde patiënten en 15,1% voor met olanzapine behandelde patiënten. Manische episodes bij bipolaire I stoornis - in een 12-weeken durend gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 23,5% bij de met aripiprazol behandelde patiënten en 53,3% bij de met haloperidol behandelde patiënten. In een ander 12-weeken durend onderzoek, was de incidentie van EPS 26,6% bij patiënten behandeld met aripiprazol en 17,6% bij met lithium behandelde patiënten. In de lange termijn 26-weeken durende onderhoudsfase van een placebogecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 18,2% voor de met aripiprazol behandelde patiënten en 15,7% voor de placebogroep. Acathisie: In placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van acathisie bij bipolaire patiënten 12,1% met aripiprazol en 3,2% bij placebo. Bij schizofreniepatiënten was de incidentie van acathisie 6,2% bij aripiprazol en 3,0% bij placebo. Dystonie: Klasse-effect - Symptomen van dystonie, geprologeerde abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kan voorkomen bij gevoelige individuen gedurende de eerste paar dagen van de behandeling. Dystoniesymptomen omvatten: spasmen van de nekspieren, soms leidend tot vernauwing van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of het uitsteken van de tong. Hoewel deze symptomen kunnen voorkomen bij lage doseringen, treden deze vaker en met grotere heftigheid op bij hoge potenties en hogere doseringen van eerste generatie antipsychotica. Een verhoogd risico op acute dystonie is waargenomen bij mannen en in jongere leeftijdsgroepen. Vergelijkingen tussen aripiprazol en placebo wat betreft de aantallen patiënten die potentieel klinisch significante veranderingen in routine laboratorium- en vetstoffenparameters vertoonden, lieten geen medisch belangrijke verschillen zien. Verhogingen van CPK (creatinefosfokinasen), in het algemeen voorbijgaand en asymptomatisch, werden bij 3,5% van de met aripiprazol behandelde patiënten waargenomen ten op zichte van 2,0% bij patiënten die placebo kregen. Andere bevindingen: Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met de behandeling met antipsychotica en die ook gemeld zijn tijdens de behandeling met aripiprazol zijn: maligne neuroleptica syndroom, tardieve dyskinesie, convulsies, cerebrovasculaire bijwerkingen en verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met demantie, hyperglykemie en diabetes mellitus. Pediatriche patiënten: Schizofrenie bij jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder: In een korte termijn duur placebogecontroleerd klinische studie met 302 jongeren (13-17 jaar) met schizofrenie, waren de frequentie en type bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen behalve in de volgende gevallen die vaker werden gemeld bij jongeren die oraal aripiprazol toegediend kregen dan volwassenen die oraal aripiprazol toegediend kregen (en vaker dan placebo): Slapeloosheid/sedatie en extrapiramidale symptomen werden zeer vaak ($\geq 1/10$) gemeld, en droge mond, toegenomen eetlust, en orthostatische hypotensie werden vaak gemeld ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Het veiligheidsprofiel in een 26-weeken open-label verlengde studie was gelijk aan die van de korte-termijn, placebo gecontroleerde studie. In de gepoolde adolescent schizofrenie populatie (13-17 jaar) die tot 2 jaar zijn blootgesteld, was de incidentie van laag serum prolactine spiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 29,5% en 48,3%. In de populatie adolescenten patiënten (leeftijd 13 – 17 jaar) met schizofrenie, die gedurende maximaal 72 maanden waren blootgesteld aan 5 tot 30 mg aripiprazol, bedroeg de incidentie van verlaagde serumprolactinegehaltes bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 25,6% en 45,0%. Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij jongeren met een leeftijd van 13 jaar en ouder: De frequentie en het type bijwerkingen bij jongeren met bipolaire I stoornis waren vergelijkbaar met deze bij volwassenen, behalve voor de volgende reacties: zeer vaak ($\geq 1/10$) slaperigheid (23,0%), extrapiramidale stoornis (18,4%), acathisie (16,0%), en vermoeidheid (11,8%); en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) pijn in de bovenbuis, verhoogd hartritme, toegenomen eetlust, spiertrekkingen, en dyskinesie. De volgende bijwerkingen hadden een mogelijke dosis-responsrelatie: extrapiramidale symptomen (incidenties waren 10 mg, 9,1%, 30 mg, 28,8%, placebo, 1,7%); en acathisie (incidenties waren 10 mg, 12,1%, 30 mg, 20,3%, placebo, 1,7%). Gemiddelde veranderingen in lichaamsgewicht bij adolescenten met bipolaire I stoornis na 12 en 30 weken waren voor aripiprazol 2,4 kg en 5,8 kg en voor placebo 0,2 kg en 2,3 kg respectievelijk. In de pediatriche populatie werden slaperigheid en vermoeidheid vaker opgemerkt bij patiënten met een bipolaire stoornis dan bij patiënten met schizofrenie. In de pediatriche bipolaire populatie (10-17 jaar) met een blootstelling tot 30 weken, was de incidentie van lage serumprolactinespiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) 28,0% en 53,3%, respectievelijk. Post-Marketing: De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens post-marketing observaties. De frequentie van deze bijwerkingen wordt onbekend verondersteld (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, neutropenie, trombocytopenie. Immuunsysteemaandoeningen: allergische reactie (bijv. anafylactische reactie, angio-oedeem inclusief gezwellen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritis, of urticaria). Endocriene aandoeningen: hyperglykemie, diabetes mellitus, diabetes mellitus ketoacidose, diabetes hyperosmolair coma. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: gewichtstoename, gewichtsafname, anorexia, hyponatriëmie. Psychische stoornissen: agitatie, nervositeit, pathologisch gokken; suïcidepogingen, suïcidale gedachten en suïcide. Zenuwstelselaandoeningen: spraakstoornissen, Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS), grand mal convulsies, serotoninesyndroom. Hartaandoeningen: QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, plotseling overleefbaar overlijden, hartstilstand, torsades de pointes, bradycardie. Bloedvataandoeningen: syncope, hypertensie, veneuze trombose-embolie (waaronder pulmonaire embolie en diep veneuze trombose). Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: orofaryngeale spasmen, laryngospasmen, aspiatiepneumonie. Maagdarmstelselaandoeningen: pancreatitis, dysfagie, abdominaal ongemak, onrustige maag, diarree. Lever- en galandaandoeningen: leverfalen, geelzucht, hepatitis, verhoogd Alanine Aminotransferase (ALT), verhoogd Aspartaat Aminotransferase (AST), verhoogd Gamma Glutamyl Transferase (GGT), verhoogd alkalische fosfatase. Huid- en onderhuidsaandoeningen: huiduitslag, fotosensitiviteitsreactie, alopecia, hyperhidrose. Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: rabdomyolyse, myalgie, stijfheid. Nier- en urinewegaandoeningen: urine-incontinentie, urineterentie. Zwangerschap, perinatale periode en puerperium: neonataal onttrekkingssyndroom. Voortplantingsselsel- en borstaandoeningen: priapisme. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: stoornis in de temperatuurregulatie (bijv. hyperthermie, pyrexie), pijn op de borst, perifere oedeem. Onderzoeken: verhoogd creatinefosfokinasen, verhoogd bloedglucose, bloedglucosefluctuaties, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel, website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Tabletten: 10 mg: EU/1/04/276/007; 15 mg: EU/1/04/276/012; 30 mg: EU/1/04/276/017. Oplossing voor injectie: EU/1/04/276/036. Drank: EU/1/04/276/034. **AFLVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 03/2014. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau (<http://www.ema.europa.eu>).





De seksualiteit van een individu en de voorstelling die elk individu zich daarvan maakt, is oneindig: naargelang de opleiding die iemand krijgt, de eigen waarden, overtuigingen en kennis, ziet iedereen zijn eigen seksualiteit maar ook die van anderen verschillend. Seksualiteit heeft meerdere functies die essentieel zijn voor de structurering van de psyche van het individu: ze voldoet aan de behoefte aan plezier, de behoefte aan liefhebben en graag te worden gezien, gerustgesteld te worden over de seksuele identiteit (vrouwelijkheid, mannelijkheid). Soms speelt seksualiteit een defensieve rol om het individu bepaalde conflicten te helpen maskeren of oplossen.

AGEING

HYPERSEKSUALITEIT BIJ DEMENTE PATIËNTEN

Sandra De Breucker
Adjunct-kliniekhoofd; Dienst Geriatrie,
HU Erasme, ULB, Brussel

Tachtig procent van de senioren ouder dan 60 blijft seksueel actief, hoewel de manier om de seksualiteit uit te drukken, verandert. Er bestaan echter heel wat vooroordelen over veroudering en seksualiteit, waardoor stereotypen ontstaan als zou seksualiteit bij senioren niet bestaan, in een samenleving die sterk is gericht op 'koste wat het kost jong blijven'.

Het is dan ook essentieel dat wij, als zorgverleners, begrijpen dat bejaarden wel degelijk seksuele behoeften hebben: niet zelden hoor je rusthuisbewoners klagen over het gebrek aan intimiteit in hun instelling! Dankzij een betere kennis van de seksualiteit van bejaarden zou een verkeerde interpretatie van bepaalde (re)acties van patiënten kunnen worden vermeden, zeker als ze dement zijn.



Dementie en gedrags- en psychische stoornissen

In de geriatrie is dementie een frequente diagnose. Leeftijd is nog steeds de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van dementie. De Belgische biologe Christine Van Broeckhoven (UZ Antwerpen) schat de prevalentie van dementie op 400.000 gevallen in België; in 50% van de gevallen gaat het om de ziekte van Alzheimer.

De diagnose van dementie berust op een evaluatieproces dat gebaseerd is op een geheel van elementen zoals de klinische voorgeschiedenis, een neuropsychologisch en ergotherapeutisch onderzoek, anatomische en/of functionele beeldvorming en nog andere biomarkers (hersenvocht, genetica).

Bij de ziekte van Alzheimer zijn de eerste tekens van de ziekte bijvoorbeeld van cognitieve aard (recente gebeurtenissen vergeten, verlies van oriëntatie in de tijd, voorwerpen niet meer terugvinden). Soms zijn die geassocieerd met gedragsstoornissen zoals angst en apathie. Naarmate de ziekte evolueert, worden de cognitieve stoornissen erger en komen de psychische en gedragsstoornissen tevoorschijn. Ze worden gedrags- en psychologische symptomen van dementie (in het Engels BPSD voor *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*) genoemd. Deze BPSD's worden door de *American Psychiatric Association* beschreven als 'symptomen gerelateerd aan een verstoorde perceptie, denkwereld, stemming of gedrag bij patiënten die lijden aan dementie'. Vijftig tot 100% van de demente patiënten die nog thuis wonen, en 100% van de demente patiënten in rusthuizen vertoont of zal ooit een psychische en/of gedragsstoornis vertonen. Deze stoornissen zijn predictief voor de functionele en cognitieve aftakeling van de patiënt, alsook voor het risico op opname in een instelling. De impact ervan op de belangrij-

ste verzorger (vaak de partner) is vaak zo groot dat wordt besloten om de patiënt te plaatsen, voordat hij of zij lichamelijk afhankelijk wordt. De meest frequente BPSD's zijn: stemmingsstoornissen (depressie, dysforie), apathie, angst, prikkelbaarheid, agressiviteit, dolen, wanen (paranoia, *déjà-vu's*) en hallucinaties.

Bij andere met dementie geassocieerde ziekten manifesteren zich andere BPSD's: bij vasculaire dementie met aantasting van de kleine bloedvaten stellen we vaker apathie, dolen en hallucinaties vast. Na één of meerdere cerebrovasculaire accidenten (CVA's) overheersen dysforie, agitatie en agressiviteit. Bij Lewy-bodydementie stellen we hallucinaties, ontremming en meer wanen vast als gevolg van een verkeerde perceptie van de externe realiteit. Bij de gedragsvorm van frontotemporale dementie ontwikkelt de patiënt van bij het begin een stereotiep gedrag; hij verliest het inzicht in sociale regels en geraakt emotioneel afgestompt (onverschilligheid).

Dementie en hyperseksualiteit

De prevalentie van hyperseksualiteit varieert naargelang de gebruikte beoordelingsschaal van 7% (*Neuro Psychiatric Inventory*, Cummings 1994) tot 25% (*Behave-AD*, Brodaty 2001), voor alle stadia samen.

Naargelang het type en het stadium van dementie komt de seksualiteit sterker op de voorgrond (hyperseksualiteit, ontremming), of net omgekeerd: ze verdwijnt naar de achtergrond (apathie). Bovendien kan de interpretatie variëren naargelang het type ziekte: hyperseksualiteit bij een alzheimerpatiënt zou wijzen op het zoeken naar intimiteit en het willen herstellen van het zelfbeeld. Bij andere vormen van dementie kan ze overeenstemmen met echte ontremming (frontotemporale dementie) of met een vorm van agressie (vasculaire dementie).

Hyperseksualiteit kan ook verband houden met impulsief gedrag, dat niet langer wordt geremd door het beoordelingsvermogen of door intacte morele waarden (verlies van remmingen), met emotionele instabiliteit veroorzaakt door de ziekte en met de manier waarop de persoon in kwestie zijn ziekte beleeft en aanvaardt.

Op **anatomisch** vlak stemt ze overeen met een aantasting van de prefrontale, thalamische en mesolimbische structuren die een rol spelen in de controle over het sociale gedrag en de emotionele perceptie. Op **klinisch** vlak kan hyperseksualiteit verbaal zijn (woorden met seksuele inhoud), of gedragsmatig ('grove', familiale houding, en het tonen van lichaamsdelen die normaal verborgen zijn, aanrakingen, masturbatie,...). Op **fysiopathologisch** vlak wordt hyperseksualiteit ingedeeld als een psychische en gedragsstoornis van motorische oorsprong (agitatie), net zoals ronddolen.

De geassocieerde factoren, zoals pijn, honger, zintuiglijke deprivatie en nog andere lichamelijke factoren kunnen bij demente patiënten ongepast gedrag uitlokken. De patiënt beschikt niet langer over zijn mogelijkheden om te communiceren en kan zijn gevoelens niet uitdrukken. Hoe meer comorbiditeiten, hoe meer last de patiënt heeft van agitatie, prikkelbaarheid, ontremming en ronddolen.

Tot slot mogen we ook de omgevingsinvloed niet over het hoofd zien: het lichamelijke ongemak (temperatuur in de kamer, slechtzittende kleding), het moment van het toilet door de zorgverlener, de perceptie van de zorgen door een patiënt (die deze zorgen niet interpreteert als 'fijn'), zijn vectoren voor verbale of lichamelijke agitatie. In rusthuizen beïnvloeden het gebrek aan intimiteit, seksueel getinte scènes op de televisie in de zitruimte en de ontmoeting met andere personen de bejaarde, die intimiteit zal opeisen, soms op een ongepaste manier.

De prognose van deze stoornissen is vrij ongunstig. In een prospectieve studie waarin 272 alzheimerpatiënten werden opgevolgd, was de ontremming geassocieerd met andere gedragsstoornissen zoals rondlopen, hypomanie en lichamelijke verwaarlozing. Vaak was een depressieve stemming aanwezig. Na een follow-up van vier jaar was de ontremming meestal nog steeds aanwezig en 23% van de patiënten die bij het begin van de studie niet ontremd waren, waren dat na de follow-up wel.

Behandeling

De behandeling berust voornamelijk op de opsporing en correctie van de uitlokkende factoren, zowel lichamelijke, psychische als omgevingsfactoren. Zodra het gedrag aanwezig is, valt echter weinig verbetering te verwachten en geneesmiddelenbehandelingen hebben weinig effect.

Een piste die aan zorgteams wordt aangeboden om deze problematiek beter onder controle te krijgen, is een biopsychosociale strategie in 4 punten: begrijpen, nadenken, handelen en opvolgen.

Begrijpen

Het team moet alle nuttige informatie verzamelen bij de patiënt, zijn familie en collega's, en de situatie nauwkeurig beschrijven: gaat het om een plotse verandering? Een geleidelijke? Hoe lang duurt ze? Hoe vaak komt ze voor? Op specifieke tijdstippen? Hoe urgent is de situatie? Houdt ze een risico in voor de patiënt? Voor de andere bewoners?

Wat zijn de bezorgdheden van de hulpverlener? Sluiten de indrukken van de leden van het team bij elkaar aan? Gaat het niet om een vooroordeel, een stereotype? Wordt het gedrag niet verkeerd geïnterpreteerd? Wat zijn de patiëntgerelateerde factoren? En welke de zorgverlenergerelateerde? Welke factoren houden verband met de omgeving?

Nadenken

Wat zijn de mogelijke oorzaken? Wat betekent het voor de patiënt (risico's, comorbiditeiten)? De mantelzorger (risico's, hulpmiddelen, mogelijkheden om hulp te bieden)? De zorgverleners (tijd, competenties, hulpmiddelen)? Wat zou het doel zijn van de behandeling voor al deze actoren? Wat zijn de prioriteiten?

Handelen

De 4 handelingen zijn: de evaluatie, de behandeling, de verandering van het gedrag en de verandering van de omgeving. Op individuele basis moeten prioriteiten worden geformuleerd en moet multifactorieel worden ingegrepen om de kans op het verbeteren van de situatie te vergroten. Dankzij een multidisciplinaire aanpak door een opgeleid team kon een afname van de gedragsstoornissen en van het gebruik van psychotrope geneesmiddelen worden aangetoond (bewijsniveau IIa).

De manier waarop wordt omgegaan met de patiënt is belangrijk: 'verhitte' of boze reacties moeten worden vermeden. Beter wordt de patiënt er vriendelijk en geduldig op gewezen dat het gedrag ongepast is. Een mogelijkheid is de aandacht van de patiënt af te leiden naar andere activiteiten: het eten, een gesprek, lichaamsbeweging, wandelen, knutselen, enz. (bewijsniveau IIa). Bij voorkeur wordt een zorgverlener van hetzelfde geslacht gevraagd om de patiënt te verzorgen om verkeerde interpretaties te vermijden. Soms volstaat het fysiek verwijderen van de zorgverlener of de bewoner die het ongepaste gedrag uitlokt, om het probleem op te lossen. De familie moet door de behandelende arts worden geïnformeerd, vertrouwd worden gemaakt of zelfs betrokken worden bij het zorgplan.

Behandeling met geneesmiddelen geeft weinig resultaat. De literatuur hierover berust voornamelijk op *case reports* (bewijsniveau III). Er worden verschillen-

de geneesmiddelen categorieën voorgescreven. De voordelen en mogelijke risico's moeten dus zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen, rekening houdend met de comorbiditeiten. Er wordt ook gesuggereerd om de behandelingen te combineren als de stoornissen aanhouden, maar tegelijk aandacht te hebben voor mogelijke interacties.

- **Antidepressiva** hebben een negatief effect op het libido. Ze lijken ook doeltreffend te zijn tegen de andere gedragsstoornissen. SSRI's (citalopram, paroxetine) verdienen de voorkeur wegens hun tolerantieprofiel, hun snelle effect (1 week) en hun remanente effect (verschillende maanden). Mir tazapine bleek te werken in één geval, trazodon in 4 gevallen. Tricyclische antidepressiva zijn af te raden wegens hun anticholinergische effecten.
- **Hormonale behandelingen** hebben tot op zekere hoogte een chemisch castratie-effect. Er lijkt een verband te bestaan tussen de cognitieve functies en de concentratie vrij testosteron bij alzheimerpatiënten. Medroxyprogesteronacetaat (100-500mg/week, IM toegediend) of cyproteronacetaat (antiandrogeen, 10mg/dag PO) zijn bestudeerd bij mensen, maar het effect lijkt niet aan te houden bij een verlaging van de dosis. Van finasteride, een 5-alfareductase-inhibitor die wordt gebruikt in de behandeling van benigne prostaathyperplasie, is aangetoond dat het doeltreffend is bij 6/11 mannen met vasculaire dementie na 8 weken behandeling (5mg/dag PO). Oestrogenen zijn getest bij 39 patiënten die niet reageerden op SSRI's; het leek gematigd gunstige resultaten te geven (0,05mg/dag ethinylestradiol PO, 0,05-0,1mg/dag transdermaal oestradiol). Leuprorelina (7,5mg/maand IM), een GnRH-analoog, is ook voorgesteld maar wordt afgeraden wegens zijn hoge prijs.

- **Neuroleptica** zijn eveneens afgeraden wegens het gebrek aan specifieke studies bij stoornissen van de seksualiteit als gevolg van dementie en wegens de zware bijwerkingen: haloperidol (1,5-3mg/dag PO) en quetiapine (25mg/dag PO) bleken doeltreffend te zijn in respectievelijk één en twee *case reports*.
- **Anti-epileptica** zijn eveneens getest wegens hun nadelige effect op het libido. Voorbeelden zijn gabapentine (100-300mg 3x/dag PO) en carbamazepine (200mg/dag PO), te gebruiken als tweede keuze gezien hun bijwerkingen.
- **Cholinesteraseremmers** hebben tegenstrijdige effecten: er is een verbetering vastgesteld onder rivastigmine (1,5-6mg 2x/dag) en een verergering onder donepezil (5-10mg/dag PO).

Opvolgen

De problematiek moet regelmatig worden herbekeken in teamverband en met de familie en het zorgplan moet worden aangepast in functie van de evolutie.

Conclusie

Conclusie: hyperseksualiteit bij dementiepatiënten is een matig frequente gedrags- en psychische stoornis, waarvan de etiologie vaak multifactorieel is, zoals bij de meeste geriatrie syndromen. Het probleem vereist een volledige analyse van de uitlokkende factoren, zowel de lichamelijke, de psychische als de gedragsmatige factoren. Een multidisciplinaire aanpak, waarbij ook de familie wordt betrokken en gesensibiliseerd, is essentieel om de symptomen te verbeteren zonder gebruik te maken van geneesmiddelen. Het effect van geneesmiddelen is onvoldoende aangetoond om ze te kunnen aanbevelen. Dit impliceert een

specifieke opleiding voor zorgverleners, die een onderscheid moeten maken tussen een gedrags- en psychische stoornis als gevolg van dementie en een normale manifestatie van de seksualiteit van oudere patiënten.

Referenties

1. Alagiakrishnan K, Lim D, Brahim A, et al. Sexually inappropriate behaviour in demented elderly people. *Postgraduate Medical Journal* 2005;81(957):463-6.
2. Stubbs, B. Displays of inappropriate sexual behaviour by patients with progressive cognitive impairment: the forgotten form of challenging behaviour? *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2011;18(7):602-7.
3. Starkstein SE, Garau ML, Cao A. Prevalence and clinical correlates of disinhibition in dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2004;17(3):139-47.
4. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology* 2012;3(73):1-21.
5. Joller P, Gupta N, Seitz DP, et al. Approach to inappropriate sexual behaviour in people with dementia. *Canadian Family Physician* 2013;59(3):255-60.

Nieuwe technieken in de behandeling van multiple sclerose

Merck Serono, de biofarmaceutica-afdeling van Merck (Darmstadt), kondigt de lancering aan van twee nieuwe technieken die patiënten met multiple sclerose ten goede komen.

In de eerste plaats is er een nieuwe elektronische versie van de auto-injector RebiSmart voor het zelf toedienen van Rebif® (interferon bèta-1a) voor de behandeling van relapsvormen van de aandoening. Deze nieuwe auto-injector houdt een aantal gegevens bij, zoals de datum en het tijdstip van injectie en de dosis, en stuurt de informatie draadloos naar de beveiligde server MSdialog. Het volstaat de RebiSmart in zijn zender te plaatsen en op een knop te drukken.

Tegelijkertijd stelt Merck Serono nieuwe software ter beschikking van patiënten met multiple sclerose. MSdialog stelt de patiënten in staat hun ziekte actief te beheren door hen te vragen om periodiek vragenlijsten in te vullen die gebaseerd zijn op een verkorte versie van evaluatieschalen, zoals de *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI) en de *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL). MSdialog biedt artsen en verpleegkundigen zo de mogelijkheid makkelijk toegang te hebben tot gegevens om de therapietrouw en de evolutie van de gezondheidstoestand van de patiënten te beoordelen.

Het doel van deze nieuwe ontwikkelingen is het behalen van betere resultaten bij de controle van de ziekte en dat door de patiënten bijkomend te motiveren om de therapie trouw te volgen. Het zorgt tevens voor tijdswinst tijdens raadplegingen, zodat er meer gerichte vragen aan de patiënt gesteld kunnen worden.

Escitalopram Teva® - Flat Price



Identieke prijs

- voor elk SSRI¹ van Teva
- voor elke dosering

Filmomhulde Tabletten		Publiek Prijs	Patiënt Prijs (actief)	Patiënt Prijs (OMNIO)
5 mg	28 tab.	13,92€	3,28€	1,97€
	98 tab.	30,18€	8,09€	4,81€
10 mg	28 tab.	13,92€	3,28€	1,97€
	56 tab.	16,09€	4,02€	2,41€
15 mg	98 tab.	30,18€	8,09€	4,81€
	28 tab.	13,92€	3,28€	1,97€
20 mg	98 tab.	30,18€	8,09€	4,81€
	28 tab.	13,92€	3,28€	1,97€
		30,18€	8,09€	4,81€

www.bcfi.be

Flat Price voor optimale toegankelijkheid

SSRI Teva: Citalopram, Paroxetine, Escitalopram, Sertraline

1. Voor verpakkingen van 56-60 en 98-100 tabletten.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Escitalopram Teva 5 mg filmomhulde tabletten Escitalopram Teva 10 mg filmomhulde tabletten Escitalopram Teva 15 mg filmomhulde tabletten Escitalopram Teva 20 mg filmomhulde tabletten

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Escitalopram Teva 5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg escitalopram (als oxalaat) Escitalopram Teva 10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat) Escitalopram Teva 15 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg escitalopram (als oxalaat) Escitalopram Teva 20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat) Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

FARMACEUTISCHE VORM Filmomhulde tablet. Escitalopram Teva 5 mg: Witte, filmomhulde, biconvexe tablet met de inscriptie "93" aan de ene kant en "7414" aan de andere kant. Escitalopram Teva 10 mg: Witte, filmomhulde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één kant en de inscriptie "9" links van de breukstreep en "3" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet draagt de inscriptie "7462". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. Escitalopram Teva 15 mg: Witte, filmomhulde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één kant en de inscriptie "S" links van de breukstreep en "C" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet draagt de inscriptie "15". De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses. Escitalopram Teva 20 mg: Witte, filmomhulde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één kant en de inscriptie "9" links van de breukstreep en "3" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet draagt de inscriptie "7463". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

KLINISCHE GEGEVENS **Therapeutische indicaties** -Behandeling van ernstig depressieve episodes. -Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie. -Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie). -Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. -Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis. **Dosering en wijze van toediening** **Dosering** Veiligheid van dosissen hoger dan 20 mg per dag werd niet aangetoond. **Ernstig depressieve episodes** Gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg/dag. Gewoonlijk zijn 2-4 weken nodig om een antidepressieve respons te bereiken. Nadat de symptomen verdwenen zijn, is een behandeling gedurende minstens 6 maanden vereist om de respons te consolideren. **Paniekstoornis met of zonder agorafobie** Een aanvangsdosis van 5 mg wordt aanbevolen tijdens de 1ste week vooraleer de dosis te verhogen tot 10 mg per dag. De dosis mag verder verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. De maximale effectiviteit wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. De behandeling duurt meerdere maanden. **Sociale angststoornis** De gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal per dag. Gewoonlijk zijn 2-4 weken behandeling nodig om een verlichting van de symptomen te bereiken. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis nadien verlaagd worden tot 5 mg of verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag. Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en een behandeling gedurende 12 weken wordt aanbevolen om de respons te consolideren. Een langetermijnbehandeling van responders werd gedurende 6 maanden bestudeerd en kan op individuele basis overwogen worden om herval te voorkomen; het nut van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Sociale angststoornis is een goed gedefinieerde diagnostische term van een specifieke stoornis die niet verward mag worden met overdreven verlegenheid. Farmacotherapie is alleen aangewezen indien de aandoening de professionele en sociale activiteiten aanzienlijk verstoort. De positie van deze behandeling in vergelijking met cognitieve gedragstherapie werd niet geëvalueerd. Farmacotherapie maakt deel uit van een globale therapeutische strategie. **Gegeneraliseerde angststoornis** De aanvangsdosis is 10 mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag. Een langetermijnbehandeling van responders werd gedurende minstens 6 maanden bestudeerd bij patiënten die 20 mg/dag kregen. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden (zie Rubriek 5.1). **Obsessieve-compulsieve stoornis** De aanvangsdosis is 10 mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag. Gezien OCS een chronische aandoening is, moeten de patiënten voldoende lang behandeld worden om te verzekeren dat ze symptomvrij zijn. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden (zie Rubriek 5.1). **Ouderen (leeftijd > 65 jaar)** Een beginndosis is 5mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 10 mg per dag. (zie rubriek 5.2). De doeltreffendheid van Escitalopram Teva bij sociale angststoornis werd niet bestudeerd bij oudere patiënten. **Pediatrische patiënten** Escitalopram Teva mag niet gebruikt worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4). **Nierfunctiestoornissen** Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{CR} lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2). **Leverfunctiestoornissen** Een beginndosis van 5 mg per dag tijdens de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg/dag. Voorzichtigheid en een extra zorgvuldige dosistitratie worden aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). **Trage metaboliseerders van CYP2C19** Voor patiënten, die bekendstaan als trage metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19, wordt een beginndosis van 5 mg per dag tijdens de eerste twee weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2). **Ontwenningssverschijnselen bij stopzetting van de behandeling** Het plots stoppen van de behandeling moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis geleidelijk, over een periode van minstens één tot twee weken, afgebouwd worden om het risico op ontwenningssverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging bij stopzetting van de behandeling, kan men overwegen om de vroeger voorgeschreven dosis te hernemen. Daarna kan de arts de dosis verder verlagen, maar aan een trager tempo. **Wijze van toediening** Escitalopram Teva wordt toegediend als een eenmalige dagelijkse dosis, en mag met of zonder voedsel worden ingenomen. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. De gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele mono-amine-oxidase remmers (MAO-remmers) is tegenaangewezen omwille van het risico op het optreden van een serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie enz. (zie rubriek 4.5). De combinatie van escitalopram met reverseibele MAO-A remmers (bijv. moclobemide) of de reverseibele niet-selectieve MAO-remmer linezolid is tegenaangewezen omwille van het risico op het optreden van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5). Escitalopram is tegenaangewezen voor patiënten met een gekend QT- intervalverlenging en een aangeboren verlengd QT-syndroom. Het gebruik van escitalopram met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5) **BIJWERKINGEN** Bijwerkingen treden het vaakst op tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen gewoonlijk in ernst en frequentie af bij het voortzetten van de behandeling. **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm** De bijwerkingen die gekend zijn voor de SSRI's en die ook gemeld werden voor escitalopram in de placebogecontroleerde klinische studies of als spontane post-marketing bijwerkingen, worden hierna weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; deze zijn niet placebo gecorrigeerd. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/100$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), of niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens). **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** *Niet bekend:* Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** *Zelden:* Anafylactische reactie. **Endocriene aandoeningen: *Niet bekend:* Onaangepaste secretie van ADH. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** *Vaak:* Verminderde eetlust, toegenomen eetlust, gewichtstoename. *Soms:* Gewichtsafname. *Niet bekend:* Hyponatriëmie, anorexia. **Psychische stoornissen:** *Vaak:* Angst, rusteloosheid, abnormale dromen. *Vrouw en man:* verminderde libido. *Vrouw:* anorgasmie. *Soms:* Bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwarde toestand. *Zelden:* Agressie, depersonalisatie, hallucinatie. *Niet bekend:* Manie, suicidale gedachten, suïcidaal gedrag. **Zenuwstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Hoofdpijn. *Vaak:* Slapeloosheid, slaperigheid, duizeligheid, paresthesiën, tremor. *Soms:* Smaakstoornissen, slaapstoornissen, syncope. **Serotoninesyndroom.** *Niet bekend:* Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie. **Oogaandoeningen:** *Soms:* Mydriasis, gezichtsstoornis. **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:** *Soms:* Tinnitus. **Hartaandoeningen:** *Soms:* Tachycardie. *Zelden:* Bradycardie. *Niet bekend:* Elektrocardiogram: verlengd QT-interval. ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes. **Bloedvataandoeningen:** *Niet bekend:* Orthostatische hypotensie. **Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** *Vaak:* Sinusitis, geeuwen. *Soms:* Epistaxis. **Maagdarmstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Misselijkheid. *Vaak:* Diarree, constipatie, braken, droge mond. Gastro-intestinale bloedingen (waaronder rectale bloedingen). **Lever- en galaandoeningen:** *Niet bekend:* Hepatitis, abnormale leverfunctietesten. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** *Vaak:* Toegenomen zweten. *Soms:* Urticaria, alopecia, rash, pruritus. *Niet bekend:* Ecchymose, angio-oedeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** *Vaak:* Artralgie, myalgie. **Nier- en urinewegaandoeningen:** *Niet bekend:* Urineretentie. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** *Vaak:* Man: ejaculatiestoornis, impotentie. *Soms:* Vrouw: metrorragie, menorrhagie. *Niet bekend:* Galactoorre. *Man:* priapisme. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** *Vaak:* Vermoeidheid, pyrexie. *Soms:* Oedeem. **QT- intervalverlenging** Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1). **Klasse-effecten** Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend. **Ontwenningssverschijnselen waargenomen bij stopzetting van de behandeling** De stopzetting van SSRI's/SNRI's (in het bijzonder indien plotseling) leidt over het algemeen tot het optreden van ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesiën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen zijn de vaakst gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig en van voorbijgaande aard; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig zijn. Als de behandeling met escitalopram niet langer vereist is, wordt het bijgevolg aanbevolen om de behandeling af te bouwen door geleidelijke dosisvermindering (zie rubriek 4.2 en 4.4). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen in België te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-frmps.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Escitalopram Teva 5 mg: BE427603 Escitalopram Teva 10 mg: BE427612 Escitalopram Teva 15 mg: BE427621 Escitalopram Teva 20 mg: BE427637 **AFLIVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST** 04/2014.**

In het eerste deel van dit artikel, dat verschenen is in het vorige nummer, werd reeds een inleidende uitleg gegeven omtrent de betekenis van het begrip 'antropopsychiatrie'. De antropopsychiatrie maakt duidelijk dat psychopathologie integraal deel uitmaakt van ons mens-zijn. Uit deel 1 van dit artikel kon men bovendien reeds afleiden dat psychopathologie niet enkel een kernbegrip is, maar dat het ook geënt is op een aantal premissen. In wat volgt zullen we deze stellingen toelichten.

ESSAY: VAN NOODLOT NAAR LOTGENOOT

PSYCHIATRIE EN HET GEBROKEN KRISTAL (DEEL 2)

Marc Calmeyn

Psychiater psychoanalyticus;

baccalaureaat in de filosofie

PZ Onze-Lieve-Vrouw Brugge;

Privépraktijk 'Lelieveld' Loppem (Zedelgem)

Psychopathologie: grijpen of begrijpen?

De eerste premisse is reeds verwoord: psychopathologie is 'des mensen' en geen cluster van symptomen als uiting van een ziekteproces dat van 'buitenaf' komt. Dit laatste refereert aan het medische model en houdt ook de visie van een noodlot in: 'Het moet juist mij overkomen! Waarom ik?'

Een tweede stelling houdt verband met de psychische realiteit (1). Als eerste punt is het belangrijk te beseffen dat dit bestaat. Het lijkt vanzelfsprekend te zijn, maar dat is echter niet zo indien we naar de psychiatrische praxis kijken, waar (te)veel aandacht aan louter symptomen gegeven wordt (wat een resultaat is van de 'DSM-bilisering') (2). Naar symptomen grijpen heet dat. Of het nu angststoornissen zijn, de symptomen van ADHD, of de criteria voor CVS, wat ontbreekt is het perspectief van de psychische realiteit zoals Freud die al aan het licht stelde:

"Heeft men de onbewuste wensen, in hun laatste en waarste vorm gegoten, voor zich liggen, dan moet men wel zeggen dat de psychische realiteit een bijzondere bestaansmodus is, die men niet met de materiële realiteit mag verwarren." (3, p. 580-1).

"Deze fantasieën bezitten psychische en geen materiële realiteit, en allengs leren wij inzien dat in de wereld der neurosen de psychische realiteit doorslag geeft." (4, p. 523).

Wellicht kunnen we zijn stelling tot het volledig veld van de menselijke psychopathologie doortrekken - wetende dat Freud ook een ruime interpretatie aan het concept 'neurose' gaf (denk maar aan zijn begrip 'narcistische neurose', wat nu als 'psychose' wordt beschreven).

Dit leidt tot de niet onbelangrijke hypothese dat de patiënt, verstrikt in psychopathologie, zonder het in rekening brengen van de psychische realiteit niet kan begrepen, laat staan behandeld worden. Bovendien is er de werkelijkheidswaarde van de psychische realiteit. Laplanche en Pontalis omschrijven dit als volgt:

"Het betreft niet enkel het veld van de psychologie met zijn eigen realiteit en open voor

wetenschappelijk onderzoek. Wel wat voor het subject in zijn psychisme realiteitswaarde heeft" (5, eigen vertaling).

Deze werkelijkheidswaarde geldt dus voor het individuele: of het nu een waan is, een perverse act of een dwangsyndroom, het is reëler dan de werkelijkheid... Vandaar dat de weg van de rede en de cognitie tekortschiet om deze onvrijheden aan te pakken in het kader van een behandeling.

Er is echter nog een ander aspect aan (de werkelijkheidswaarde van) de psychische realiteit, namelijk de inherente band die er is tussen het individuele en het gemeenschappelijke, de gemeenschap. Psychische realiteit is niet enkel een persoonlijke aangelegenheid.

De fenomenologie, zoals Mooij (1) die treffend formuleert, is terug van weggevoerd en heeft met begrippen zoals 'intentionaliteit' en 'wereld' een intrinsieke band geëxpliciteerd (ibidem). Ook de psychoanalyse erkent dit¹. Twee auteurs kunnen in dit verband niet onvermeld blijven. Tinneke Beeckman (6) stelt vanuit een lezing van Nietzsche en Freud het volgende: *"The reductionistic interpretation of psychopathology thus overlooks how the transmission of reflections of the inner world are an essential aspect of our cultural inheritance; so much so that it may even constitute the basic difference between our genetic and cultural inheritance"* (p. 130).

Ook het citaat van Marc de Kesel (7) is heel duidelijk:

"Psychic reality is the reality that society is made of; the subject is not so much a ghost in the machine, as a ghost in society" (p. 211).

Deze peripetieën over psychische realiteit leiden tot de vaststelling dat deze realiteit een sleutelconcept is om de mens te begrijpen in zijn (on)mogelijk-

heden, zonder louter naar symptomen te willen grijpen.

Psycho-educatie: voor wie?

Om het belang van het begrijpen van psychopathologie wat aan te sterken, vormt psycho-educatie over psychose een goede case study. Zoals bekend wil deze begeleidingsmethode de patiënt en de familie inlichten over wat psychose is en wat de behandeling ervan inhoudt. Zo hoopt men het ziekte-inzicht en de therapietrouw te vergroten. Opvallend is dat er veel aandacht wordt besteed aan het leren omgaan met en remediëren van de positieve symptomen, zoals wanen, hallucinaties en ontwrichtend (gedesorganiseerd) denken en gedrag. Wanneer (h)erkend wordt dat dit symptomen van een ziekte zijn, dan is men een heel eind op weg naar genezing. Dit is toch de overtuiging van de meeste psycho-educatie-erfgenooten. De experts op dit gebied beseffen meestal ook dat kennis (-name en -overdracht) natuurlijk geen behandeling op zich is ('kennis alleen kan u niet redden').

Wat problematischer is, is het statuut van de positieve symptomen als primaire uitingen van psychose. Freud stelde reeds vast dat dit eigenlijk pogingen tot herstel van de persoon in kwestie zijn:

"Wat wij voor een productie van de ziekte aanzien, de waanvorming, is in werkelijkheid de genezingspoging, de reconstructie" (8, p.399).

In deze context bekijken we het recente boek over de lezing van psychose vanuit Lacaniaans perspectief en vanuit de continentale psychiatrische traditie, namelijk 'What is Madness?' van Darian Leader (9). Dit boek werd recent vertaald naar het Nederlands (10). Naast het feit dat hij ook een pathoanalytisch standpunt inneemt (zonder het zo te benoemen)², vormt een groot deel van zijn boek net een scherp pleidooi om de aanname van Freud ernstig te nemen en

deze niet weg te medicaliseren of medicaliseren.

Hopelijk kan deze interpretatie in de wereld van de psycho-educatie doordringen zodat een impliciet misverstand gecorrigeerd kan worden. Waar zijn we immers mee bezig (11) als we de herstellingspogingen als 'ziekelijk' bestempelen? Wat is in dat geval een alternatief voor de psycho-educatie? Dramatischer gesteld: kan de psycho-educatie nog gered worden?

De fenomenologie biedt echter een uitweg. Vooral de groep van Kopenhagen met Josef Parnas (12) als spilfiguur en de groep rond Gerd Huber (Bonn) en Joachim Klosterkötter (Köln) hebben basissymptomen van de schizofrene 'Gestalt' beschreven³. Bovendien (h)erkennen de patiënten deze basissymptomen zelf als vreemd. Anders gezegd: er is van bij het begin sprake van ziekte-inzicht!

Deze bevindingen zijn erg belangrijk om het psycho-educatieve model te herdenken. Voor wie is dit model bestemd? Voor de hulpverlening om zijn weten op te leggen, weliswaar berustend op een misverstand? Of voor de patiënt om 'back to basics' te gaan en zo tot een waarachtige ontmoeting en begeleiding te komen?

Moet het nog gezegd worden dat een dergelijke invalshoek een heel andere ontmoeting met de psychotische persoon impliceert en een volledig andere vorm van behandeling veronderstelt? Een behandeling waar geen Sisyfusarbeid in een soms al op voorhand verloren strijd over ziekte-inzicht geleverd moet worden...

Envoi: van noodlot naar lotgenoot

Een envoi in een middeleeuwse ballade heeft de bedoeling een boodschap aan de opdrachtgever mee te geven. Zonder het belerende sausje van destijds kunnen

een aantal lijnen van de voorgaande reflecties gebundeld worden.

Ten eerste: daar waar het medische model in de psychiatrie 'ziekte' als een indringer beschouwt (cf. de nog steeds aan gang zijnde research (en 're-search') of schizofrenie al of niet door een virus wordt veroorzaakt) is de notie van noodlot terug te vinden. Ook het stress-kwetsbaarheidmodel is hiervan een voorbeeld: het volstaat dat ene kwetsbare terrein (genetisch, psychosociaal) te hebben, als de stress op zich afkomt, kan men het zitten hebben...

De Schicksalsanalyse⁴ van Szondi laat een ander geluid horen. Zelfs al werd het woord '*Schicksal*' als 'noodlot' vertaald, bij Szondi heeft het de betekenis van 'lotskeuze' en 'levenskeuze'. Eén van zijn motto's is trouwens '*Schicksal ist Wahl*' ('het lot is een keuze'). Natuurlijk erkent hij dat we in een aantal domeinen weinig of geen keuze hebben (genetisch, familiale voorgeschiedenis, het mentale apparaat...).

Daarnaast is er de instantie van het 'Ik'⁵ die hij – Heidegger indachtig – een transcendente functie toeschrijft. Vanuit zijn kracht als '*pontifex oppositorum*' – Jung indachtig – draagt het Ik in zich de mogelijkheid om een nieuwe richting te kiezen en (radicale) keuzes te maken, zowel 'in ziekte als gezondheid'. Het spreekt vanzelf dat, ten eerste, dit niet enkel om bewuste keuzes gaat en, ten tweede, dat omgevingsinvloeden belangrijk blijven. Zo is het bekend dat bijna iedere persoon in een depressie kan belanden bij het meemaken van drie of meerdere ernstige *life events* op één jaar tijd (13). Recent toonde Verhaeghe (14) overtuigend de diepgaande analyse van de neoliberale maatschappij en de weer-slag – of beter gezegd mokerslag – op de huidige mens aan.

Ten tweede: uit het bovenstaande blijkt het ongemeen grote belang – nog onvol-

doende onderkend – van het primaat van de psychopathologie. Samen met het besef dat psychopathologie '*des mensen*' is, komen we tot een inzicht waar niemand nog langer omheen kan: de medemens die verstrikt raakt in de psychopathologie is onze lotgenoot. Dergelijk besef en de daaruit voortvloeiende houding leidt tot mededogen. Bieke Vandekerckhove (15) merkt op: 'mededogen is wezenlijk iets anders dan medelijden' (p. 101). 'de naaste vijand van mededogen heet medelijden' (p. 100) – waarmee hij een Dharma-spreuk citeert. Medelijken met deze arme man vooronderstelt een verschil tussen hem en mij. We zien dit ook in de psychiatrie: 'zij zijn ziek, wij zijn gezond'. Darian Leader (9) noemt dit terecht de paranoïde positie van de huidige psychiatrie, namelijk een opsplitsing tussen goed en kwaad. Moyaert (16) spreekt van de manicheïstische opdeling van de wereld in de *logica paranoia*. 'Mededogen' daarentegen betekent beseffen 'met heel je hart' (15) dat de ander in essentie niet van jezelf verschilt: "*We zijn en blijven allemaal een vreemde mengeling van goed en kwaad*" (ibidem, p. 101).

De Engelse vertaling van 'lotgenoot' geeft dit nog duidelijker weer: *companions in distress*...

En dat zijn we toch allemaal...?

Met dank aan Bea De Rouck voor het zorgvuldig nalezen van de tekst en de welgekomen suggesties.

Nota's

1. Dus tegen het vooroordeel in dat psychoanalyse 'de meest individuele expressie van de meest individuele emotie is'...
2. 'Moet je waan en psychische gezondheid scherp scheiden of is het eerste niet alleen verenigbaar met, maar zelfs een voorwaarde voor het laatste?' (p. 10).
3. In tegenstelling tot de DSM geïnspireerde psychiatrie die in de nieuwe editie wellicht liever het concept van 'schizofrenie' zou opheffen, aarzelen deze fenomenologische psychiaters niet om van een schizofrene *Gestalt* als pathognomisch voor schizofrenie te spreken.
4. Dit is een andere benaming – naast 'drittenleer' en 'pulsioneel systeem' – om de theorie en praktijk van Szondi te karakteriseren.
5. Dit valt voor een groot deel samen met het psychoanalytische begrip van het subject.

Referenties

1. Mooij A. De psychische realiteit. Psychiatrie als geesteswetenschap. Uitgeverij Boom, Amsterdam 3^e herziene uitgave 2006.
2. Verhaeghe P. Het einde van de psychotherapie. De Bezige Bij, Amsterdam, 2009.
3. Freud S. De droomduiding. In: Sigmund Freud Werken. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2006 (1900).
4. Freud S. Colleges inleiding tot de psychoanalyse In: Sigmund Freud Werken. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2006 (1915-1917).
5. Laplanche J. & Pontalis J.-B. Vocabulaire de la Psychanalyse. Presses Universitaires de France, Paris 1984.
6. Beeckman T. Reinterpreting Freud's Genealogy of Culture In: Kerslake Chr. & Brassier R. (Ed.) Origins and ends of the Mind. Philosophical Essays on Psychoanalysis. Leuven University Press 2007.
7. De Kesel M. Psychoanalysis: a Non-Ontology of the Human In: Kerslake Chr. & Brassier R. (Ed.) Origins and ends of the Mind. Philosophical Essays on Psychoanalysis. Leuven University Press 2007.
8. Freud S. Opmerkingen over een geval van paranoia ['Het geval Schreber']. In: Sigmund Freud Werken. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2006 (1911).
9. Leader D. What is Madness? Hamish Hamilton (Penguin Groups), London 2011.
10. Leader D. Wat is waanzin? De Bezige Bij, Amsterdam 2012.
11. Ledoux M. Waar zijn we toch mee bezig. Institutionele Psychotherapie in weerstand en dialoog met de Kwaliteitspsychiatrie. Literarte, Kessel-Lo 2004.
12. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia World Psychiatry 2012;11(2):67-9.
13. Corveleyn J., Luyten P, Blatt S (Ed.) The Theory And Treatment Of Depression: Towards A Dynamic Interactionism Model. Leuven University Press 2005.
14. Verhaeghe P. Identiteit. De Bezige Bij, Amsterdam, 2012.
15. Vandekerckhove B. De smaak van de stilte. Lannoo, Tiel 2010.
16. Moyaert P. Schizofrenie en paranoia. In: Vergote A., Moyaert P., e.a. Psychoanalyse. De mens en zijn lotgevallen. DNB/Uitgeverij Pelckmans, Kapellen 1988.
17. Calmeyn M. Depression and interactive metal fatigue. Ockham's razor revisited. Aangeboden ter publicatie naar aanleiding van het interactive metal fatigue conference Rotterdam June 2012.
18. De Wachter D. Borderline times. Het einde van de normaliteit. LannooCampus, Tiel 2012.
19. Freud S. Driften en hun lotgevallen. In: Sigmund Freud Werken. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2006 (1915).
20. Lacan J. L'éthique de la psychanalyse, Le Séminaire livre VII. Editions du Seuil, Paris 1986.
21. Mysliwski W. Steen op steen. Querido, Amsterdam Antwerpen 2012.
22. Schotte J. Un parcours — Rencontrer, relire, dialoguer, partager. Editions Le Pli, Paris 2006.
23. Verbrugge A. Zinloos geweld. Misdad en straf in een tijd van cultuurverlies. In: Tijd van onbehagen. Filosofische essays over een cultuur op drift. Uitgeverij SUN, Amsterdam 2004.
24. Visker R. Vreemd gaan en vreemd blijven. Filosofie van de multiculturaliteit. Uitgeverij SUN, Amsterdam 2005.



Selincro® 18mg

Vorm

Publieksprijs

7 tabletten

32,41 €

14 tabletten

58,12 €

Selincro®

empower reduced drinking

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie "Bijwerkingen" voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Selincro 18 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat 18,06 mg nalmefene (als hydrochloridedihydraat). **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Selincro is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (Drinking Risk Level (DRL)), zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen. Selincro dient alleen te worden voorgeschreven in combinatie met continue psychosociale ondersteuning, gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie. Selincro moet alleen worden gestart bij patiënten die twee weken na de initiële evaluatie een hoog DRL blijven houden. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Bij een eerste bezoek moeten de klinische status van de patiënt, de alcoholafhankelijkheid en het niveau van alcoholconsumptie (op basis van rapportage door de patiënt) worden geëvalueerd. Daarna moet de patiënt worden gevraagd om zijn of haar alcoholconsumptie gedurende ongeveer twee weken bij te houden. Bij het volgende bezoek kan Selincro worden gestart bij patiënten die een hoog DRL behielden gedurende deze twee weken, in combinatie met psychosociale interventie gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie. Tijdens de belangrijkste studies werd de grootste verbetering gezien binnen de eerste 4 weken. De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak de farmacotherapie voort te zetten, dient op regelmatige basis (bijvoorbeeld maandelijks) te worden geëvalueerd. De arts dient de vooruitgang van de patiënt in het reduceren van alcoholconsumptie, algemeen functioneren, therapietrouw en alle mogelijke bijwerkingen te blijven beoordelen. Voor het gebruik van Selincro onder gerandomiseerde en gecontroleerde condities zijn klinische data beschikbaar over een periode van 6 tot 12 maanden. Voorzichtigheid is geboden als Selincro langer dan 1 jaar wordt voorgeschreven. Selincro moet indien nodig ingenomen worden. Op elke dag dat de patiënt een risico op het drinken van alcohol voorziet, dient één tablet ingenomen te worden, bij voorkeur 1 tot 2 uur voordat men denkt te gaan drinken. Als de patiënt al alcohol gedronken heeft zonder Selincro in te nemen, moet de patiënt zo snel mogelijk één tablet innemen. De maximale dosering van Selincro is één tablet per dag. Selincro kan met of zonder voedsel ingenomen worden. **Speciale patiëntengroepen:** Oudere patiënten (≥65 jaar): Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor deze patiëntengroep. **Nierinsufficiëntie:** Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige nierinsufficiëntie. **Leverinsufficiëntie:** Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie. **Pediatrie patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Selincro bij kinderen en adolescenten <18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening:** Selincro is voor oraal gebruik. De filmomhulde tablet moet in zijn geheel ingeslikt worden. De filmomhulde tablet mag niet gedeeld of verbrijzeld worden omdat nalmefene sensibilisatie van de huid kan veroorzaken wanneer het in direct contact komt met de huid. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de hulpstof(fen). Patiënten die opioïde analgetica innemen. Patiënten met een huidige of recente opioïde-verslaving. Patiënten met acute ontwenningssymptomen na het staken van opioïden. Patiënten bij wie recent opioïdgebruik wordt vermoed. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min per 1,73 m²). Patiënten met een recente geschiedenis van een acuut alcoholonthoudingssyndroom (waaronder hallucinaties, convulsies en delirium tremens). **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: Meer dan 3.000 patiënten zijn blootgesteld aan nalmefene tijdens klinische studies. Algemeen genomen lijkt het veiligheidsprofiel consistent over alle uitgevoerde klinische studies. De frequenties van de bijwerkingen in Tabel 1 zijn berekend op basis van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met alcoholafhankelijkheid (1.144 patiënten blootgesteld aan Selincro indien nodig en 797 blootgesteld aan placebo indien nodig). De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea, duizeligheid, insomnie en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur. Een verwarde toestand en, in zeldzame gevallen, hallucinaties en dissociatie werden gerapporteerd tijdens de klinische studies. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur (een paar uur tot een paar dagen). De meeste van deze bijwerkingen verdwenen als de behandeling werd voortgezet en kwamen niet terug bij herhaalde toediening. Hoewel deze voorvallen over het algemeen van korte duur waren, konden het verschijnselen zijn van een alcoholische psychose, een alcoholonthoudingssyndroom, of een comorbide psychiatrische aandoening. **Frequenties van de bijwerkingen:** De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** vaak: verminderde eetlust. **Psychische stoornissen:** zeer vaak: insomnie. Vaak: slaapstoornis, verwarde toestand, rusteloosheid, verminderd libido (inclusief libidoverlies). Niet bekend: hallucinatie (inclusief auditieve hallucinatie, gevoelshallucinatie, visuele hallucinatie en somatische hallucinatie), dissociatie. **Zenuwstelselaandoeningen:** zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn. Vaak: somnolentie, tremor, stoornis van aandacht, paresthesie, hypo-esthesie. **Hartaandoeningen:** vaak: tachycardie, hartkloppingen. **Maag-darmstelselaandoeningen:** zeer vaak: nausea. Vaak: braken, droge mond. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** vaak: hyperhidrose. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** vaak: spierspasmen. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** vaak: vermoeidheid, asthenie, malaise, gevoel abnormaal. **Onderzoeken:** vaak: gewicht verlaagd. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II – Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-frmps.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** H. Lundbeck A/S. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 7 tabletten: EU/1/12/815/001. 14 tabletten: EU/1/12/815/002. **AFLEVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 12/2013. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

27-02-2014

SEL_03_31012014NL



Selincro®
nalmefene

Natalizumab: continuïteit loont

Dr. Dominique-Jean Bouilliez

Natalizumab (Tysabri®, Biogen Idec) is intussen geregistreerd in meer dan 65 landen. In de Europese Unie werd het goedgekeurd bij volwassenen met een zeer actieve *relapsing-remitting multiple sclerose* (RRMS) die niet hebben gereageerd op een interferon bèta of die een snel evoluerende, ernstige RRMS vertonen. Recente langetermijngegevens bevestigen het nut van voortzetting van de behandeling (1).

De vergunning werd verleend op grond van de resultaten van de AFFIRM-studie. Die studie heeft aangetoond dat natalizumab de jaarlijkse relapsfrequentie met 68% verlaagde na 2 jaar behandeling in vergelijking met placebo ($p < 0,001$) en ook het relatieve risico op invaliditeitsprogressie met 42-54% deed dalen ($p < 0,001$)². De hoge werkzaamheid werd de voorbije jaren bevestigd in studies uitgevoerd in de dagelijkse praktijk, waaronder ook de 5-jaarsresultaten van de TOP-studie. In die studie werd aangetoond dat 84% van de patiënten geen EDSS-progressie doorgemaakt hadden onder behandeling met natalizumab na 5 jaar (2).

Het kan evenwel gebeuren dat de behandeling met natalizumab wordt stopgezet en wordt vervangen door een ander geneesmiddel. De langetermijngevolgen daarvan zijn niet bekend. Als de behandeling met natalizumab gestaakt wordt, kan de ziekte na 3-7 maanden opnieuw actief worden. Vaak kan de terugkeer van ziekteactiviteit niet voorkomen worden door overschakeling op een ander geneesmiddel (interferon bèta, glatirameer acetaat of fingolimod) en evenmin met een overbruggings therapie met corticosteroiden.

Een Italiaanse groep heeft dit gegeven verder onderzocht. Men heeft hiervoor de gegevens geanalyseerd van 147 patiënten van gemiddeld 35,2 jaar met een mediane EDSS-score van 3 en een jaarlijkse relapsfrequentie van 2,1 vóór de start van de behandeling met natalizumab. De patiënten werden in 3 groepen ingedeeld: voortzetting van de behandeling met natalizumab ($n = 55$), tijdelijke onderbreking (minstens 3 maanden) ($n = 26$) of overschakeling op een andere behandeling (fingolimod $n = 24$, glatirameer acetaat

$n = 10$, een immunosuppressivum $n = 6$, fumaraat $n = 4$, interferon bèta $n = 2$; 18 patiënten kregen geen enkele behandeling meer). De auteurs hebben de jaarlijkse relapsfrequentie, de EDSS-score en het percentage patiënten zonder enige klinische ziekteactiviteit (d.w.z. geen nieuwe relapsen en geen toename van de handicap) gevolgd over een periode van 5 jaar.

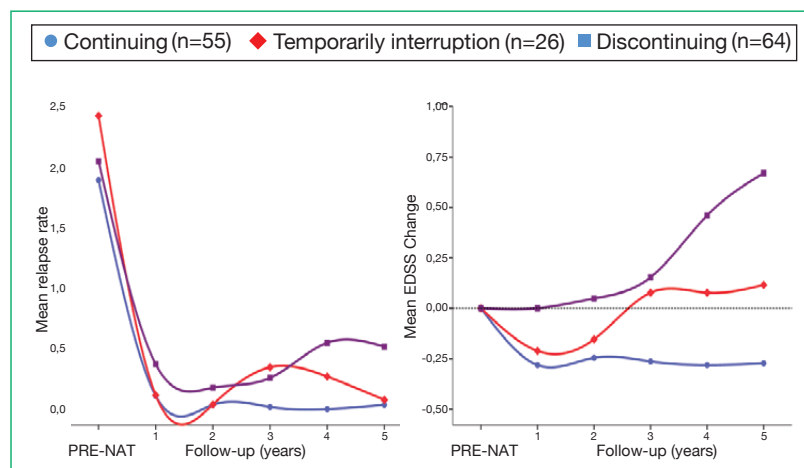
Resultaten die tot nadenken stemmen (Figuur 1)

- Eerste vaststelling: natalizumab verlaagde de frequentie van relapsen en de EDSS-progressie snel en sterk. Deze gunstige effecten bleven gedurende de hele studie (5 jaar) behouden bij de patiënten die verder met natalizumab behandeld werden. Van deze patiënten waren 87% vrij van klinische ziekteactiviteit. In de andere groepen was dat respectievelijk 38% ($p < 0,001$) en 20% ($p < 0,001$).
- Tweede vaststelling: bij de patiënten die de behandeling tijdelijk (gedurende minstens 3 maanden) stopgezet hadden, nam de ziekteactiviteit na een eerste zeer gunstige periode weer toe (tijdens het 3^e en het 4^e jaar). Tijdens het 5^e jaar van de follow-up daalde het aantal relapsen weer. De EDSS-score daarentegen verbeterde eerst, maar steeg daarna opnieuw tot het niveau van voor de behandeling.
- Derde vaststelling: bij de patiënten die de behandeling definitief stopgezet hadden, steeg de jaarlijkse relapsfrequentie ondanks behandeling met fingolimod, fumaraat, glatirameer acetaat of een immunosuppressivum en steeg de EDSS-score.

Conclusie

Een continue behandeling met natalizumab leidt tot een goede en aanhoudende werkzaamheid, wat resulteert in gunstige effecten op lange termijn. Een wijziging van de behandeling, ongeacht de reden en de duur daarvan en ongeacht het andere geneesmiddel dat de patiënten dan krijgen, verhoogt het risico op handicap. "Daarom moeten we goed afwegen of we de behandeling stopzetten of de patiënt nauwgezet opvolgen", aldus de auteurs.

Figuur 1: Gemiddeld aantal relapsen per jaar (links) en mediane EDSS-score (rechts) tijdens 5 jaar follow-up.



Referenties

- Prosperini L, et al. A five-year clinical follow-up study of patients with multiple sclerosis who started natalizumab. AAN 2014; Abstract#P7.215.
- Polman et al. AFFIRM, a randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple Sclerosis; N Eng J Med 2006; 354:899-910
- Butzkueven H, et al. Efficacy and safety of natalizumab in MS: interim observational programme results; J Neurol Psychiatry 2014; doi:10.1136/jnnp-2013-306936

In België zijn jaarlijks ongeveer 20.000 mensen het slachtoffer van een beroerte en de incidentie zal naar verwachting verder toenemen tijdens de komende decennia. De enige effectieve behandeling, intraveneuze actilyse, heeft een smal tijdvenster, waardoor de toepassing ervan helaas beperkt blijft tot een kleine subgroep van patiënten (1). Vele patiënten leven na het doormaken van een beroerte met een ernstige handicap, waardoor ze voortdurende medische zorg behoeven. Om deze situatie te verbeteren, wordt er onderzoek gedaan dat gericht is op het bestuderen en beïnvloeden van neuronaal herstel na een beroerte. Eén van de mogelijke toepassingen zijn stamcelgebaseerde benaderingen die zouden kunnen leiden tot nieuwe therapieën om neurologische functie te herstellen bij patiënten na een hersenberoerte (2).

ESSAY

STAMCELLEN VOOR PATIËNTEN NA EEN HERSENBEROERTE: HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

Robin Lemmens MD, PhD^{1,2,3}

1. Department Neurowetenschappen,
Experimentele Neurologie
en Leuven Research Institute for
Neuroscience and Disease (LIND),
KU Leuven;

2. Neurobiologielaboratorium,
VIB, Vesalius Research Center, Leuven;

3. Departement Neurologie,
UZ Leuven, Leuven

Preklinische evidentie in diermodellen

Er is in experimenteel onderzoek naar de rol van stamcellen na hersenberoerte gebruik gemaakt van een grote verscheidenheid aan celtherapieën. Deze kunnen opgedeeld worden in benaderingen met neurale stamcellen (NSC) en niet-NSC (3). NSC kunnen differentiëren tot neuronen, astrocyten of oligodendrocyten. Het is onduidelijk welke het beste celtype is en hoe NSC het best in cultuur gehouden worden om te differentiëren naar een specifiek fenotype. Met behulp van verschillende technieken werd aangetoond dat transplantatie van NSC functioneel herstel kan bevorderen in diermodellen van hersenberoertes (4, 5). Een belangrijk risico van deze toepassing is dat deze cellen tumoren kunnen vormen. Verder weten we dat transplantatie van niet-lichaamseigen weefsel resulteert in een immuunreactie bij de acceptor, wat tot rejectie kan leiden. Een ander benadering zou daarom kunnen zijn om vertrekkende van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) afkomstig van hergeprogrammeerde somatische cellen, zoals fibroblasten, NSC te genereren (6). Een voordeel van deze techniek is dat hierbij de eigen cellen van patiënten gebruikt worden, waardoor het risico op celafstoting vermindert. Het gevaar van tumorvorming blijft echter een reëel risico.

Nadat aangetoond was dat in diermodellen transplantatie van NSC functioneel herstel kon bevorderen, was de volgende stap om het werkingsmechanisme hiervan te begrijpen. De eerste hypothese was dat NSC verloren neuronen en circuits zouden kunnen vervangen. Succesvolle synaptische integratie is inderdaad gerapporteerd, hetgeen zou kunnen bijdragen tot neurologische verbetering, maar er is geen overtuigende evidentie dat deze nieuwe cellen ook volledige netwerken kunnen vormen (5, 7). Transplantatie van corticale neuronen zou in de toekomst een therapeutische optie kunnen zijn om de integratie en werking van de getransplanteerde cellen te verbeteren (8, 9). De tweede hypothese was dat deze cellen zouden kunnen werken

Hoewel het gunstige effect van voornamelijk mesenchymale stamcellen aangetoond is in diverse dierexperimentele modellen, is het werkingsmechanisme van celtherapie nog niet volledig uitgeklaard.

d.m.v. effecten op immunomodulatie, neovascularisatie, neurale plasticiteit en endogene neurogenese. Dit veronderstelt werkingsmechanisme zou zeker kunnen gelden voor de transplantatie van diverse andere menselijke niet-NSC, zoals bloed, navelstrengbloed, beenmerg, mesenchymale en multipotente adulte stamcellen. In dierexperimenteel onderzoek is de potentie van deze cellen reeds aangetoond (10-13). Het klinisch belang zou groot kunnen zijn, aangezien deze cellen gemakkelijk van autologe donoren bekomen worden en na de transplantatie de eerder aangehaalde immunogene en tumorigene complicaties niet voorkomen. Er is echter geen overtuigend bewijs dat deze cellen functioneel integreren in de hersenen. Ze lijken eerder te werken door endogene reparatiemechanismen te verbeteren via secretie van neurotrofe factoren, alsook de bevordering van neurogenese, angiogenese en axonale plasticiteit.

Van preklinisch onderzoek naar klinische translatie

Vertaling van preklinische evidentie naar klinische toepassingen wordt geconfronteerd met vele moeilijkheden. In de experimentele studies werd een grote verscheidenheid aan cellen gebruikt zonder deze direct met elkaar te vergelijken. Dit is eigenlijk noodzakelijk om te bepalen welke cellen optimaal zijn voor toepassingen bij mensen. Het voordeel van het gebruik van autoloog beenmerg (en mogelijk navelstrengbloedcellen), elimineert het risico op afstoting. Autologe beenmergcellen kunnen worden geoogst voor gebruik in de subacute of chronische fase (≥ 24 uur) na een hersenberoerte. Allogene stamcellen verkregen uit beenmerg of

navelstrengbloed kunnen zowel in de acute, subacute en chronische fase getransplanteerd worden, maar deze strategie kent dan weer het risico van afstoting. Immunosuppressie kan derhalve nodig zijn, maar de duur van zo'n behandeling is onduidelijk. Het gebruik van NSC ziet er veelbelovend uit, door het potentieel om neurale netwerken te kunnen vervangen, maar het risico van teratomavorming moet daarbij in rekening worden gebracht en afstoting van NSC (zelfs met immunosuppressie) blijft een belangrijk nadeel. Toekomstige strategieën door middel van allogene iPSCs zullen worden geconfronteerd met gelijkaardige problemen en het risico op afstoting kan alleen vermeden worden door het gebruik van autologe iPSCs. Deze laatste techniek is echter niet beschikbaar in de acute fase, omdat er tijd nodig is voor de inductie en differentiatie van deze cellen. Na de keuze van de soort cellen moet de dosis, het tijdstip en de wijze van toediening nog bepaald worden. Er is geen associatie aangetoond tussen het aantal cellen en specifieke processen van neurale reparatie. Daardoor bestaat er geen duidelijk idee over de optimale celdosering. Het gebruik van een hogere concentratie cellen hoeft niet noodzakelijk te resulteren in een verhoogde werkzaamheid. De optimale timing van transplantatie hangt af van nog meer verschillende factoren, waaronder het celtype, de hypothese van het werkingsmechanisme en de toedieningsweg. De meeste experimentele gegevens werden verkregen met transplantatie binnen 24 uur na de beroerte, maar ook celtherapie op 4 weken na de inductie van een hersenberoerte in diermodellen heeft een aanzienlijke verbetering van functioneel herstel aangetoond. Een

sterke associatie tussen functionele doeltreffendheid en timing van transplantatie na een beroerte kon tot op heden nog niet vastgesteld worden. Het vooropgestelde of verwachte werkingsmechanisme van de gebruikte cellen kan het tijdstip van transplantatie beïnvloeden. Als een neuroprotectief effect van de therapeutische interventie vermoed wordt, kan toediening in de acute fase (binnen 12-24 uur) van essentieel belang zijn. Endogene herstelmechanismen hebben hun grootste potentieel in de subacute fase na een beroerte (binnen de eerste maand bij dierexperimenteel werk en binnen 3 maanden bij mensen), waardoor transplantatieparadigma's die hier hun invloed op hebben, best uitgevoerd worden op een tijdstip bij aanvang van dit endogeen functioneel (14).

De wijze van levering wordt ook beïnvloed door verschillende factoren, zoals celtype, timing, evenals veiligheid en werkzaamheidsprofielen. Intracerebrale (IC) en intracerebroventriculaire (ICV) technieken kunnen cellen afleveren op een specifieke locatie, maar hebben een hoger risico vanwege hun invasief karakter. In vergelijking tot intra-arteriële (IA) en intraveneuze (IV) toediening van cellen in de hersenen werd aangetoond dat IC-toediening een hogere efficiëntie heeft in de overleving van het aantal cellen. Het werd echter niet vastgesteld of dit correleert met een functionele verbetering (15). Systemische levering kan veiliger zijn, vooral in de acute en subacute fase na een hersenberoerte. Zeker als er geen neurale integratie en vervanging verwacht wordt, is invasieve intraparenchymateuze levering van cellen mogelijk niet vereist voor een hoge efficiëntie.

Huidige klinische ervaring

In het totaal zijn er momenteel 13 gepubliceerde klinische studies aangaande de rol van celtherapie na hersenberoerte. De eerste studie bij 26 patiënten maakte gebruik van IC-transplantatie van neuronale cellen afkomstig van een teratocar-

cinoom cellijn en toonde aan dat deze toepassing veilig was (16). Het primaire eindpunt was niet verschillend tussen de actieve versus controlegroep, maar verschillende secundaire functionele eindpunten toonden verbetering aan in vergelijking met de controlepersonen. De eerste ervaring met menselijke cellen werd verkregen door het transplanteren van een celsuspensie van neuronale en hemopoëtische weefsels in de subarachnoïdale ruimte bij 10 patiënten (17). Tijdens de 6 maanden follow-up werd een mogelijk voordeel van deze therapie gevonden in vergelijking tot een gelijkwaardige controlegroep. Alle andere studies hebben vervolgens gebruik gemaakt van autologe cellen bekomen uit beenmerg (mononucleaire cellen en/of mesenchymale stamcellen); en in het merendeel werden deze dmv IA-cellen of IV-infusie toegediend. De veiligheid en de haalbaarheid van deze applicatie werden duidelijk aangetoond, maar een functionele verbetering was niet altijd duidelijk (18-20). Slechts in 46% (6/13) van alle studies werden de patiënten behandeld binnen de eerste 3 maanden na de beroerte, de periode waarin endogene herstelmechanismen hun grootste potentieel hebben.

Verschiedende stamceltherapieën hebben in preklinische diermodellen aangetoond het functioneel herstel na een hersenberoerte te kunnen verbeteren.

Het werkingsmechanisme voor veel van deze strategieën is echter nog niet volledig opgehelderd en klinische toepasbaarheid zal nog tijd vergen.

Toekomstperspectieven

Er is nog steeds onvoldoende bewijs dat stamceltherapie op dit moment een therapeutische optie is om het herstel na een herseninfarct te bevorderen bij mensen. Momenteel zijn er 29 klinische trials geregistreerd voor patiënten met een beroerte. In de huidige onderwerpen wor-

den de patiënten gemiddeld sneller geïncubeerd na een herseninfarct in vergelijking tot de oudere studies, maar in 28% van deze studies worden toch nog enkel patiënten gerandomiseerd in de chronische fase na een infarct. IV-toediening van autologe mononucleaire cellen of mesenchymale stamcellen geïsoleerd uit beenmerg lijkt de meest geprefereerde strategie, waarschijnlijk omdat deze cellen eenvoudig te verkrijgen en toe te dienen zijn en er geen noodzaak is voor behandeling met immunosuppressiva. Primaire eindpunten omvatten in de meeste studies haalbaarheid, veiligheid en tolerantie. De functionele verbetering wordt gemeten met behulp van de *National Institutes of Health Stroke Scale Score* (NIHSS), de gemodificeerde *Rankin Scale* (MRS) en de Barthel Index. Het kan echter zijn dat er meer specifieke en uitgebreidere schalen nodig zijn om een effect te kunnen aantonen (21).

Hoewel het gunstige effect van voornamelijk mesenchymale stamcellen aangetoond is in diverse dierexperimentele modellen, is het werkingsmechanisme van celtherapie nog niet volledig uitgeklaard. In de toekomst zullen preklinische gegevens hopelijk een antwoord kunnen bieden op vragen aangaande de

moeilijk is). Aanvankelijk werd gedacht dat de vervanging van afgestorven hersenweefsel door NSC en niet-NSC het mechanisme zou zijn waardoor herstel zou optreden. De laatste jaren is men hier van teruggekomen en wordt er meer gedacht dat stamcellen invloed hebben op endogene neuronale plasticiteit door de modulatie van inflammatie, de bevordering van angiogenese, en verbetering van uitgroei van axonen en dendriten. De integratie van getransplanteerde cellen in de hersenen dient echter verder onderzocht te worden om de mogelijkheid van vervanging van verdwenen hersenweefsel verder te exploreren. Het in kaart brengen van de differentiatie van getransplanteerde NSC en de mechanismen van herstel zal hopelijk inzichten kunnen verstrekken wat betreft de vraag welke cellen het meest therapeutisch effectief zijn en of er integratie is in bestaande neurale circuits.

Vanwege de relatief kleine aantallen patiënten in de reeds gepubliceerde, maar ook geplande klinische studies, is het weinig waarschijnlijk dat het volledige therapeutische potentieel van stamcellen ontrafeld zal worden in de nabije toekomst. Hopelijk zullen we wel een beter idee krijgen wat betreft de selectie van patiënten en de therapeutische behandelplannen. Men kan bijvoorbeeld veronderstellen dat de grootte en locatie van de hersenberoerte de optimale aanpak kan bepalen. Bij patiënten met kleine letsels zouden strategieën om functioneel herstel te bevorderen minder op vervanging gericht kunnen zijn, maar op het bevorderen van endogene herstelmechanismen dmv minder invasieve technieken met lagere procedurele risico's in vergelijking tot patiënten met grote letsels, waar meer in de richting van vervanging gedacht kan worden. Nieuwe bevindingen in dierexperimentele modellen en klinische studies zullen gecombineerd moeten worden om tot een optimaal design van fase III klinische studies te komen.

Conclusie

Verschillende stamceltherapieën hebben in preklinische diermodellen aangetoond het functioneel herstel na een hersenberoerte te kunnen verbeteren. Het werkingsmechanisme voor veel van deze strategieën is echter nog niet volledig opgehelderd en klinische toepasbaarheid zal nog tijd vergen. Een 'one size fits all'-therapie is onwaarschijnlijk. Tijdens preklinische studies werd er een aanzienlijke hoeveelheid kennis opgedaan over de potentiële mechanismen die ten grondslag liggen aan het herstel van de neurologische functie en in klinische studies aangaande de veiligheid en haalbaarheid van cellulaire therapie voor hersenberoerte. De komende tien jaar zal stamcelonderzoek na hersenberoerte zich moeten richten op aanvullend fundamenteel en klinisch onderzoek, om het potentieel van deze therapeutische weg volledig te exploreren:

van 'bench-to bedside' en, net zo belangrijk, van 'bedside-to-bench'.

References

1. Bouckaert M, Lemmens R, Thijs V. Reducing prehospital delay in acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2009;5(9):477-83.
2. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature* 2006;441(7097):1094-6.
3. Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK. Cell transplantation therapy for stroke. *Stroke* 2007;38(2 Suppl):817-26.
4. Andres RH, Horie N, Slikker W, Keren-Gill H, Zhan K, Sun G, et al. Human neural stem cells enhance structural plasticity and axonal transport in the ischaemic brain. *Brain* 2011;134(Pt 6):1777-89.
5. Ishibashi S, Sakaguchi M, Kuroiwa T, Yamasaki M, Kanemura Y, et al. Human neural stem/progenitor cells, expanded in long-term neurosphere culture, promote functional recovery after focal ischemia in Mongolian gerbils. *J Neurosci Res* 2004;78(2):215-23.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-76.
7. Buhnenmann C, Scholz A, Bernreuther C, Malik CY, Braun H, et al. Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats. *Brain* 2006;129(Pt 12):3238-48.
8. Espuny-Camacho I, Michelsen KA, Gall D, Linaro D, Hasche A, et al. Pyramidal neurons derived from human pluripotent stem cells integrate efficiently into mouse brain circuits in vivo. *Neuron* 2013;77(3):440-56.
9. Oki K, Tatarishvili J, Wood J, Koch P, Wattananit S, et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells* 2012;30(6):1120-33.
10. Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 2002;59(4):514-23.
11. Vendrame M, Cassidy J, Newcomb J, Butler T, Penny-packer KR, et al. Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume. *Stroke* 2004;35(10):2390-5.
12. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, Shiota Y, Nantuya D, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model. *J Neurosci Res* 2010;88(5):1017-25.
13. Zhang L, Li Y, Zhang C, Chopp M, Gosiewska A, et al. Delayed administration of human umbilical tissue-derived cells improved neurological functional recovery in a rodent model of focal ischemia. *Stroke* 2011;42(5):1437-44.
14. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabilitation and neural repair* 2012;26(8):923-31.
15. Jin K, Sun Y, Xie L, Mao XO, Childs J, et al. Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intrastriatal, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat. *Neurobiol Dis* 2005;18(2):366-74.
16. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000;55(4):565-9.
17. Rabinovich SS, Seledtsov VI, Banul NV, Poveshchenko OV, Senyukov VV, et al. Cell therapy of brain stroke. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2005;139(1):126-8.
18. Bhasin A, Padma Srivastava MV, Mohanty S, Bhatia R, Kumaran SS, et al. Stem cell therapy: A clinical trial of stroke. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012.
19. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 2010;28(6):1099-106.
20. Moniche F, Gonzalez A, Gonzalez-Marcos JR, Carmona M, Pinero P, et al. Intra-arterial bone marrow mononuclear cells in ischemic stroke: a pilot clinical trial. *Stroke* 2012;43(8):2242-4.
21. Chollet F, Tardy J, Albuquer JF, Thalame C, Berard E, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10(2):123-30.

TE ONTDEKKEN OP NEURON.BE

ANENCEFALIE: EEN HYSTEROSCOPISCH ZICHT



Anencefalie is een zeldzame doch bijzonder ernstige manifestatie van een spectrum aan neuralebuisdefecten. Een storing in de sluiting van het rostrale uiteinde van de neurale buis rond dag 25 postovulatoir ligt aan de basis van deze afwijking...

BESCHERM UW BANKGEGEVENS OP HET INTERNET



Bankgegevens zijn gegeerd bij fraudeurs en ieder van ons is een potentieel doelwit. Vorig jaar steeg het percentage bankfraude via het internet in België met 70%, wat neerkomt op een totaal bedrag van meer dan 5 miljoen euro.

Onvoorzichtige en soms goedgelovige consumenten kunnen het slachtoffer worden. Zij denken te maken te hebben met hun bank en delen te goeder trouw hun bankgegevens mee. Enkele dagen later stellen ze dan vast dat er zonder dat ze het wisten geld van hun rekeningen is afgehaald. Wij zetten voor u de meest gebruikte technieken op een rijtje, samen met tips over hoe u fraudeurs buitenspel kunt zetten.



PUBLIEKSPRIJS:

60x5 mg 97,95 €

60x10 mg 97,95 €

Doeltreffende behandeling van manische episodes met depressieve kenmerken¹

Sycrest[®] (asenapine)

tabletten voor sublinguaal gebruik 5 en 10 mg

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Sycrest bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over het gebruik van Sycrest bij adolescentie patiënten. Bij adolescentie patiënten is een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan. Oudere patiënten: Sycrest dient bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder. Patiënten met nierinsufficiëntie: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min. Patiënten met leverinsufficiëntie: Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. De mogelijkheid van verhoogde asenapineplasmaconcentraties kan niet worden uitgesloten bij sommige patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) en voorzichtigheid wordt geadviseerd. Bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) is een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen. Daarom wordt Sycrest niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wijze van toediening: De tablet dient pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moet worden ingenomen. De tablet mag alleen met droge handen worden vastgepakt. De tablet mag niet door de tabletverpakking worden gedrukt. De tabletverpakking mag niet worden kapot geknipt of gescheurd. Het gekleurde lipje dient te worden teruggepeld waarna de tablet er voorzichtig uitgehaald dient te worden. De tablet mag niet worden verpulverd. Om optimale absorptie te garanderen dient de Sycrest tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong te worden geplaatst en dient men deze volledig te laten oplossen. De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen. Sycrest tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gekauwd of doorslikt. Na toediening dient gedurende 10 minuten niet te worden gegeten en gedronken. Sycrest dient als laatste te worden ingenomen, indien gebruikt in combinatie met andere medicatie. Behandeling met Sycrest wordt niet geadviseerd voor patiënten, die deze toedieningsmethode niet kunnen opvolgen, omdat de biologische beschikbaarheid van asenapine na doorslikken laag is (< 2% met een tabletformulering voor oraal gebruik). **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De meest frequent gemelde ongewenste geneesmiddelreacties tijdens behandeling met asenapine waren slaperigheid en angst. De incidentie van de ongewenste geneesmiddelreacties geassocieerd met asenapinetherapie is hieronder weergegeven. De gegevens zijn gebaseerd op ongewenste voorvallen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik. Alle ongewenste geneesmiddelreacties zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10), soms ($\geq 1/1000$ tot < 1/100), zelden ($\geq 1/10000$ tot < 1/100000) en niet bekend (kan niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen die gemeld zijn tijdens postmarketinggebruik kan niet bepaald worden omdat zij gebaseerd zijn op spontane meldingen. De frequentie van deze bijwerkingen wordt daarom aangeduid met 'niet bekend'. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Zelden: neutropenie. Immunusysteemaandoeningen: Niet bekend: allergische reacties. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: gewichts-toename, toegenomen eetlust. Soms: Hyperglykemie. Psychische stoornissen: Zeer vaak: Angst. Zenuwstelselaandoeningen: Zeer vaak: slaperigheid. Vaak: dystonie, acathisie, dyskinesie, parkinsonisme, sedatie, duizeligheid, dysgeusie. Soms: syncope, toeval, extrapiramidele stoornis, dysarthrie. Zelden: maligne antipsychoticasyndroom. Niet bekend: restless legs syndroom. Oogaandoeningen: Zelden: accommodatiestoornis. Hartaandoeningen: Soms: sinus bradycardie, bundeltakblok, verlengd QT-interval op ECG, sinustachycardie. Bloedvataandoeningen: Soms: orthostatische hypotensie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Zelden: pulmonaal embolisme. Maagdarmsstelselaandoeningen: Vaak: orale hypo-esthesie. Soms: gezwollen tong, dysfagie, glossodynie, orale parasthesie. Niet bekend: misselijkheid, oraal slijmvlieslaesies (ulceraties, blaarvorming en ontsteking), speekselhypersecretie. Lever- en gelaatsaandoeningen: Vaak: verhoogd alanine-aminotransferase. Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Vaak: spierstijfheid. Zelden: rhabdomyolyse. Zwangerschap, perinatale periode en puerperium: Niet bekend: neonataal onttrekkingssyndroom. Voortplantingsstelsel- en voortplantingsaandoeningen: Soms: seksuele disfunctie, amenorroe. Zelden: gynecomastie, galactorroe. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: moeheid. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Extrapiramidele symptomen (EPS): In klinische onderzoeken was de incidentie van extrapiramidele symptomen bij patiënten, die werden behandeld met asenapine, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (15,4% vs 11,0%). De kortdurende (6 weken) schizofrenie-onderzoeken wijzen op een dosis-/responsrelatie voor acathisie bij met asenapine behandelde patiënten en voor parkinsonisme was sprake van een stijgende trend bij hogere doses. Gewichtstoename: In de gecombineerde kortdurende en langdurige onderzoeken naar schizofrenie en bipolaire manie was de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht bij asenapine 0,8 kg. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename bij het eindpunt vs uitgangswaarde) in de kortetermijn schizofrenie-onderzoeken was 5,3% voor asenapine vergeleken met 2,3% voor placebo. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename bij het eindpunt vs uitgangswaarde) in de kortetermijn bipolaire manie-onderzoeken was 6,5% voor asenapine vergeleken met 0,6% voor placebo. Orthostatische hypotensie: De incidentie van orthostatische hypotensie bij oudere proefpersonen was 4,1% vergeleken met 0,3% in de gecombineerde fase 2/3 populaties. Leverenzymen: Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminases, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) zijn vaak gezien, vooral bij vroege behandeling. Andere bevindingen: Cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten, die werden behandeld met asenapine maar er is geen bewijs voor enige overmatige incidentie boven de normale verwachtingen voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar. Asenapine heeft anesthesische eigenschappen. Orale hypo-esthesie en orale parasthesie kunnen direct na toediening optreden en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 uur. Tijdens postmarketinggebruik zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die werden behandeld met asenapine, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, een gezwollen tong en keel (faryngeaal oedeem). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** N.V. Organon. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 5 mg 60 tabletten: EU/1/10/640/002. 10 mg 60 tabletten: EU/1/10/640/005. **AFLIVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 02/2013. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Lundbeck



NIEUW

DOWNLOAD GRATIS



ELKE DAG,
DE DOOR U GEKOZEN
WETENSCHAPPELIJKE INFORMATIE
BINNEN HANDBEREIK

DE DIGITALE revolutie zet zich voort

www.mobiledoc.be





Er zijn veel oorzaken van orthostatische hypotensie. Zo veroorzaakt een primaire of secundaire disfunctie van het autonome zenuwstelsel een vaak chronische neurogene orthostatische hypotensie, die moeilijk te behandelen is. Dit artikel bespreekt waarom we een dergelijke hypotensie moeten behandelen en beschrijft de mogelijke geneeswijzen voor neurogene orthostatische hypotensie.

NEUROGENE ORTHOSTATISCHE HYPOTENSIE EN DE BEHANDELING ERVAN

Jean-Michel Senard
Faculteit geneeskunde,
dienst farmacologie, CHU de Toulouse,
INSERM U1048, Toulouse, Frankrijk

Neurogene orthostatische hypotensie veroorzaakt morbiditeit als gevolg van vallen en syncopes, vormt een risicofactor voor cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen en verhoogt de totale mortaliteit.

Inleiding

Orthostatische hypotensie (OH) is een frequente aandoening waarbij de bloeddruk zich niet aanpast aan de houding. OH wordt gedefinieerd als 'een daling van de systolische bloeddruk met minstens 20mmHg en/of van de diastolische bloeddruk met 10mmHg binnen 3 minuten na het begin van orthostatische stress (1). Er zijn veel oorzaken van orthostatische hypotensie. Een primaire of secundaire disfunctie van het autonome zenuwstelsel veroorzaakt een vaak chronische neurogene orthostatische hypotensie (NOH), die moeilijk te behandelen is (**Tabel 1**). We stellen de diagnose NOH als geschikte testen wijzen op een slechte werking van het autonome zenuwstelsel. De meeste testen zijn eenvoudig en kunnen aan het bed van de patiënt uitgevoerd worden (diepe ademhaling, meting van de 30-15-verhouding). Meer gecompliceerde testen moeten in een gespecialiseerd laboratorium uitgevoerd worden. Die testen en de strategie die daarbij aanbevolen wordt, worden beschreven in een document van de *Haute Autorité de Santé* (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_avis_tests_du_sna.pdf).

Tabel 1: Belangrijkste oorzaken van NOH (naar Senard, EMC-Cardiologie 2012;7(2): 1-18).

- **Primair**
 - Dopaminebètahydroxylasedeficiëntie, familiale dysautonomie, erfelijke amyloïdose
 - 'Synucleïnopathieën':
 - MSA (vroeger 'syndroom van Shy-Drager' genoemd)
 - Ziekten met lewylichaampjes
 - Ziekte van Parkinson
 - Lewylichaampjesdementie
 - Progressieve dysautonomie of *Pure autonomic failure* (vroeger 'syndroom van Bradbury-Eggleston' genoemd)
- **Secundair**
 - Metabool: diabetes, nierinsufficiëntie, vitamine B12-tekort...
 - Inflammatoir: Guillain-Barré, MS, myelitis...
 - Infectieus: hiv-infectie, botulisme, Chagas, tetanus...
 - Tumoraal: polyradiculoneuropathie, na radiotherapie, fossa posterior...
 - Traumatisch: ruggenmergletsel, sympathectomie...
 - Geneesmiddelen: cytostatica...

Een analyse van de directe kosten bij patiënten die behandeld worden wegens een parkinsonsyndroom, wijst op meerkosten van ongeveer € 1.400/6 maanden bij patiënten die tevens behandeld worden voor orthostatische hypotensie.

Waarom moeten we neurogene orthostatische hypotensie behandelen?

- Vanwege **de daaruit voortvloeiende morbiditeit en mortaliteit**. NOH veroorzaakt niet alleen morbiditeit als gevolg van vallen en syncopes (2-4), maar is ook een risicofactor van cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen en verhoogt de totale mortaliteit (5-8). De recente Rotterdamstudie heeft een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aangetoond bij een groot aantal patiënten van minstens 55 jaar met OH, die gedurende gemiddeld 6 jaar gemonitord werden (9). OH veroorzaakt echter ook morbiditeit bij jongere patiënten, zoals aangetoond werd in het *Malmö Preventive Project*: significante stijging van het risico op coronaire accidenten, cerebrovasculair accident en overlijden, vooral bij patiënten die op het ogenblik van de diagnose jonger waren dan 42 jaar (8).
- Vanwege **de medisch-economische impact**. OH heeft invloed op het gebruik van de gezondheidszorg. In de VS ligt OH aan de basis van ongeveer 80.000 ziekenhuisopnames per jaar, meestal bij 75-plussers: 233 ziekenhuisopnames/100.000 inwoners (10). Een Zwitserse studie bij 579 patiënten die op de spoedafdeling opgenomen werden wegens een syncope, leert dat het in 24% van de gevallen ging om orthostatische hypotensie. Die was in meer dan een derde van de gevallen te wijten aan geneesmiddelen (11). Een Franse analyse van de directe kosten bij patiënten die behandeld worden wegens een parkinsonsyndroom, wijst op meerkosten van ongeveer

€ 1.400/6 maanden bij patiënten die tevens behandeld worden voor OH (12).

Algemene aspecten van de behandeling van OH

Vanwege het chronische karakter van de aandoening en/of het effect van NOH op de levenskwaliteit, de afhankelijkheid, de morbiditeit en de mortaliteit moet NOH goed behandeld worden. De behandeling verloopt in drie fasen:

- Opsporing en correctie van verergerende factoren. Het eerste wat men moet doen bij orthostatische hypotensie, is de verergerende factoren bijwerken die kunnen worden gecorrigeerd (geneesmiddelen, anemie, uitdroging...). Geneesmiddelen die OH kunnen veroorzaken of verergeren, moeten daar waar mogelijk stopgezet worden ofwel moet de dosering ervan zo sterk mogelijk verlaagd worden (13, 14) (**Tabel 2**). In een studie waarin de frequentie van lage bloeddruk (< 125/65mmHg) gemeten werd bij 1.748 75-plussers, nam minimaal 60% van de proefpersonen minstens één geneesmiddel dat OH kan veroorzaken. In een studie bij 505 patiënten van een vergelijkbare leeftijd (15) bedroeg de incidentie van orthostatische hypotensie 55% en in 58% van de gevallen namen de patiënten ten minste één geneesmiddel dat OH kan veroorzaken (meestal een diureticum, een ACE-remmer of een alfablokker).

Het eerste wat men moet doen bij orthostatische hypotensie, is de verergerende factoren bijwerken die kunnen worden gecorrigeerd (geneesmiddelen, anemie, uitdroging...).

Tabel 2: Belangrijkste geneesmiddelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.

Cardiovasculaire geneesmiddelen

- alfablokkers die gegeven worden in de cardiologie (prazosine) of de urologie (alfuzosine ...);
- bètablokkers;
- centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, methyldopa...);
- NO-mimetica (nitraten, type 5-fosfodiësteraseremmers);
- diuretica;
- calciumantagonisten (vooral dihydropyridines);
- remmers van het angiotensineconverterende enzym;
- angiotensine II-receptorantagonisten;
- hydralazine...

Geneesmiddelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel

- dopaminomimetische antiparkinsonmiddelen (levodopa, dopaminerge agonisten, MAO-B-remmers, COMT-remmers);
- tricyclische antidepressiva;
- neuroleptica (fenothiazines, butyrofenonen)

Geneesmiddelen die een perifere neuropathie kunnen veroorzaken

- vincristine;
- paclitaxel;
- almitrine;
- amiodaron...

- **Het cardiovasculaire risico evalueren.** Een cardiologische evaluatie is essentieel, vanwege de morbiditeit en de mortaliteit. OH is bovendien vaak een complexe stoornis van de bloeddrukregeling met orthostatische hypotensie en hypertensie in liggende houding. Die laatste verklaart waarschijnlijk minstens een

deel van de complicaties van OH en kan nog toenemen bij toediening van geneesmiddelen om hypotensie te behandelen.

- **De patiënt opvoeden.** De patiënt moet leren welke symptomen een bloeddrukval aankondigen. Hij/zij moet bovendien leren die te vermij-

den (voorzichtig opstaan, niet lang in staande houding blijven, geen blootstelling aan warmte, geen alcoholinname, erg koolhydraatrijke maaltijden vermijden...). Die fase omvat tevens niet-farmacologische maatregelen: voldoende vocht innemen, uitlokkende factoren mijden, steunkousen dragen.

Tabel 3: Geneesmiddelen die in Frankrijk gebruikt worden bij de behandeling van orthostatische hypotensie. Het niveau van bewijskracht en de richtlijnen zijn afgeleid van de EFNS (30) of worden door de auteur (*) voorgesteld, rekeninghoudende met de gepubliceerde klinische gegevens.

	Goedgekeurd voor de behandeling van NOH in Frankrijk	Niveau van bewijskracht	Richtlijn
Fludrocortison	Neen	III, IV	C
Midodrine	Ja	I	A
Heptaminol	Ja	IV	C*
Yohimbine	Ja	III, IV	C*
Cafedrine/theodrenaline	Ja	IV	C*
Octreotide	Neen	III	C
Etilefrine	Ja	IV	C*
DHE	Neen	III, IV	C*
Desmopressine	Neen	IV	C
Erythropoëetine	Neen	III	C

- **Geneesmiddelen.** Geneesmiddelen vormen slechts een tweedelijns therapie en zijn enkel geïndiceerd bij symptomatische patiënten in aanvulling op niet-farmacologische maatregelen. Tabel 3 vat de medicatie samen die gebruikt wordt bij de behandeling van orthostatische hypotensie, maar er zijn slechts weinig geneesmiddelen die geëvalueerd werden in goede klinische studies (**Tabel 3**). De internationale richtlijnen (16, 17) raden fludrocortison en midodrine aan, alleen of in combinatie, als eerstelijns therapie bij NOH.

Niet-farmacologische maatregelen

Er bestaan meerdere niet-farmacologische maatregelen om de ernst van OH te verminderen. Die maatregelen moeten bij alle patiënten toegepast worden. De maatregelen die het best geëvalueerd zijn, omvatten:

- fysische manoeuvres om de sequestratie van bloed in de onderste ledematen en het spijsverteringsstelsel te verminderen (18);
- felastische compressie van de onderste ledematen en/of het abdomen (19, 20);
- 's nachts slapen met het hoofd in hoogstand (20-30cm hoger dan het bed) (21);
- een zoutrijke voeding (ongeveer 8g per dag) en veel drinken om het water- en zoutverlies te compenseren (22).

Geneesmiddelen voor orthostatische hypotensie

De geneesmiddelen worden ingedeeld naargelang hun belangrijkste farmacolo-

gische eigenschap, rekening houdend met de richtlijnen van de EFNS (16).

Alfa-adenergereceptoragonisten

Frankrijk heeft recentelijk de registratie van moederkoornderivaten, zoals dihydro-ergotamine ingetrokken. Het effect van dihydro-ergotamine werd bovendien nooit bewezen bij de mens. Midodrine is nu de enige vertegenwoordiger van die klasse. Midodrine is een prodrug, die gehydrolyseerd wordt tot desglymidodrine. Desglymidodrine gedraagt zich als een agonist van α_1 -adrenerge receptoren. Bij gezonde proefpersonen veroorzaakt midodrine in de gebruikelijke doseringen vooral een venoconstrictie en een matige stijging van de bloeddruk en van de perifere weerstand met bradycardie (door activering van de baroreflexboog) en een matige daling van het hartdebiet. Bij patiënten met afwijkingen van het autonome zenuwstelsel zal midodrine de bloeddruk sterker doen stijgen wegens afwijkingen van de postsynaptische α_1 -adrenerge receptoren (denervatie-overgevoeligheid) en een frequente aantasting van de parasympathische component van de reflexboog. Daarom moet de dosering geleidelijk verhoogd worden. Bij die patiënten zal midodrine echter minder bradycardie veroorzaken. Midodrine verhoogt de weerstand van de blaashals en de urethra (daar moet men rekening mee houden bij patiënten met prostaathypertrofie en patiënten met een ruggenmergtrauma). De piekplasmaconcentratie van desglymidodrine wordt bereikt 1 uur na absorptie. De farmacologische effecten zullen dus niet meteen intreden. Het is dan ook nuttig de patiënt aan te raden het geneesmiddel in te nemen 30-45 minuten voor men opstaat 's morgens en voor de maaltijden.

Vanwege de korte halfwaardetijd (3 uur) moet het meerdere malen per dag ingenomen worden. Het geneesmiddel mag 's avonds niet te laat ingenomen worden en al zeker niet bij het slapengaan, omdat de bloeddruk in liggende houding sterk zou kunnen stijgen, wat uiteraard nergens voor nodig is. Midodrine en desglymidodrine worden door de nieren geëlimineerd. Het is dan ook aanbevolen de nierfunctie te monitoren tijdens de behandeling.

De meeste bijwerkingen van midodrine zijn te voorspellen. Een verergering van hypertensie in liggende houding kan voorkomen worden door midodrine 's avonds niet te laat in te nemen. Men mag midodrine niet combineren met MAO-remmers (risico op hypertensieve crisis), dopaminerge moederkoornderivaten (risico op vasoconstrictie en hypertensieve crisis) en α_1 -blokkers voor de urinewegen (onlogische combinatie). In de praktijk wordt midodrine vaak gecombineerd met fludrocortison (23).

Meerdere placebogecontroleerde klinische studies hebben de werkzaamheid van midodrine bij verschillende vormen van neurogene OH onderzocht (24-26). In die studies werd het effect op de bloeddruk en op de posturale symptomen geëvalueerd. De risico-batenverhouding van midodrine bij patiënten met een cardiovasculair risico (zoals diabetespatiënten) is echter niet bekend. De impact van midodrine op de morbiditeit en de mortaliteit bij patiënten met een NOH is nog niet bekend.

Indirecte sympathicomimetica

Yohimbine, een vrij weinig selectieve antagonist van de α_2 -adrenerge receptoren, en cardiovasculaire analeptica werken ook via verschillende mechanismen in op de orthosympathische zenuwuiteinden (remming van de heropname, hogere afgifte van noradrenaline), maar werden nooit correct onderzocht. In Frankrijk werd hun 'service médicale

Droxidopa heeft onlangs een gunstig advies gekregen van de *Food and Drug Administration* voor de behandeling van neurogene orthostatische hypotensie.

Desmopressine vermindert de nachtelijke polyurie, één van de factoren die verklaren waarom de posturale verschijnselen zo ernstig zijn 's morgens bij het opstaan.

rendu' (SMR) als onvoldoende beoordeeld en daarom werd de terugbetaling ervan opgeschort. Sommige geneesmiddelen werden uit de markt gehaald.

Droxidopa heeft een gunstig advies gekregen van de FDA voor de behandeling van NOH. Droxidopa heeft een origineel farmacologisch profiel. Het is een synthetische precursor van noradrenaline en wordt door DOPA-decarboxylase omgezet in noradrenaline. In Japan is droxidopa al in de handel te verkrijgen. Het is het beste geneesmiddel voor de behandeling van zeldzame vormen van dysautonomie (dopamine- β -hydroxylasedeficiëntie), maar is ook onderzocht bij familiale amyloïdneuropathie (27) en bij OH in het kader van de ziekte van Parkinson of multisystemische atrofie (MSA) (28).

Geneesmiddelen die inwerken op de vullingstoestand

De geneesmiddelen van die groep kunnen het plasmavolume, de massa rode bloedcellen en/of de viscositeit van het bloed wijzigen.

Fludrocortison is een referentiegeneesmiddel bij de behandeling van fludrocortison, ook al is zijn werkzaamheid niet bewezen, vooral bij NOH in het kader van neurodegeneratieve aandoeningen. Fludrocortison is een mineralocorticoïd dat de reabsorptie van natrium en de excretie van kalium in de nieren verhoogt met water- en zoutretentie en volume-expansie als gevolg. Fludrocortison werkt langdurig en kan dan ook de eventuele hypertensie in liggende houding vererge-

ren, die vaak gezien wordt bij patiënten met afwijkingen van het autonome zenuwstelsel. Ook potentieert fludrocortison de pressorrespons op directe sympathicomimetica. Uit een analyse van het voorschrijfpatroon bij de behandeling van orthostatische hypotensie blijkt dat fludrocortison zeer vaak gebruikt wordt bij symptomatische vormen, vooral in combinatie met midodrine (23). Dat was zo bij 76% van de patiënten. Dat weerspiegelt de positionering van het geneesmiddel volgens de richtlijnen van de EFNS. Hoewel er geen klinische studies met een niveau I- of niveau II-bewijskracht zijn, wordt fludrocortison toch als eerste geneesmiddel aangeraden na het mislukken van en in aanvulling op de niet-medicamenteuze maatregelen (16). De bijwerkingen zijn hypokaliëmie en alkalose, water-en-zoutretentie met oedeem van de onderste ledematen, hoofdpijn, hartinsufficiëntie, hypertensie, gewichtstoename en bijwerkingen op de spieren (zwakte, krampen, spierpijn).

Gewichtstoename en oedeem treden doorgaans op met de doseringen die efficiënt blijken te zijn. Het is bewezen dat fludrocortison een voorafbestaande hypertensie in liggende houding kan verergeren. Combinatie met andere geneesmiddelen voor orthostatische hypotensie en vooral midodrine verandert het profiel van bijwerkingen niet, maar blijkt de frequentie ervan te verhogen. Bij NOH blijkt fludrocortison vaker ernstige bijwerkingen te veroorzaken bij blootstelling aan abnormaal hoge temperaturen (29).

Desmopressine is een analoog van vasopressine en wordt gebruikt bij de behandeling van *diabetes insipidus*. Bij patiënten met afwijkingen van het autonome zenuwstelsel kan desmopressine voorgeschreven worden om de nachtelijke polyurie te verminderen. Nachtelijke polyurie is één van de factoren die verklaren waarom de posturale verschijnselen zo ernstig zijn 's morgens bij het opstaan (30).

Erytropoëetine (epo) stimuleert de productie van rode bloedcellen door het beenmerg. De productie van erytropoëetine hangt gedeeltelijk af van het AZS via β -adrenerge receptoren. Vandaar de hoge frequentie van normochrome, normocytaire anemie bij aandoeningen van het AZS. Epo corrigeert niet alleen de anemie, maar ook de OH bij patiënten met een diabetische autonome neuropathie (31, 32).

Geneesmiddelen die inwerken op de autonome ganglia: cholinesteraseremmers

In de praktijk wordt alleen pyridostigmine voorgeschreven bij de behandeling van neurogene OH (33), maar er werden geen dubbelblinde klinische studies met pyridostigmine uitgevoerd. Pyridostigmine heeft een bescheiden bloeddrukverhogend effect, maar zou geen hypertensie in liggende houding veroorzaken. De combinatie met midodrine in lage dosering blijkt de posturale adaptatie en symptomen te verbeteren. De bijwerkingen op het spijsverteringsstelsel beperken echter vaak het gebruik ervan bij patiënten met afwijkingen van het autonome zenuwstelsel.

Samenvatting en conclusie

Er bestaan nog geen Franse richtlijnen voor de behandeling van orthostatische hypotensie. De belangrijkste consensus is die van de EFNS (5). De grote principes van de behandeling kunnen in 7 punten samengevat worden.

Men mag pas geneesmiddelen voorschrijven na het mislukken van en in combinatie met niet-medicamenteuze maatregelen.

1. De behandeling moet rekeninghouden met de context (cardiovasculaire antecedenten, andere geneesmiddelen).
2. Men moet alleen symptomatische OH behandelen. Grote studies van de morbiditeit en de mortaliteit bij OH wijzen er echter op dat OH ook als er geen klinische verschijnselen zijn, morbiditeit kan veroorzaken. Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling verschilt naargelang de ernst van de posturale verschijnselen.
3. Men mag geneesmiddelen tegen hypotensie alleen voorschrijven na een herevaluatie van het voorschrift, stopzetting van geneesmiddelen die niet noodzakelijk zijn, en een maximale beperking van geneesmiddelen die OH kunnen veroorzaken of verergeren.
4. Men mag pas geneesmiddelen voorschrijven na mislukken van en in combinatie met niet-medicamenteuze maatregelen.
5. Een monotherapie krijgt de voorkeur, maar in de praktijk moeten we vaak een combinatie van geneesmiddelen geven. In dat geval moeten we de voorkeur geven aan logische combinaties van geneesmiddelen en vooral de combinatie van midodrine en fludrocortison.
6. De werkzaamheid van de behandeling moet beoordeeld worden naardaling van de bloeddruk in staande houding en de posturale symptomen.
7. Vanwege het cardiovasculaire risico bij OH moet systematisch een cardiologisch onderzoek (coronair risico, opsporing van hartinsufficiëntie, opsporing van hypertensie in liggende houding...) uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Bij de behandeling van patiënten met afwijkingen van het autonome zenuwstelsel is overleg tussen de verschillende artsen (cardioloog, neuroloog, uroloog, diabetoloog...) voor en tijdens de behandeling essentieel.

Referenties

1. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996;6(2):125-6.
2. Boele van Hensbroek P, van Dijk N, van Breda GF, et al. Combined Amsterdam and Rotterdam Evaluation of FALLS (CAREFALL) study group. The CAREFALL Triage instrument identifying risk factors for recurrent falls in elderly patients. *Am J Emerg Med* 2009;27(1):23-36.
3. Chang NT, Yang NP, Chou P. The incidence, risk factors and consequences of falling injury among the community elderly in Shihpai, Taiwan. *Aging Clin Exp Res* 2010;22(1):70-7.
4. Musci C, Ungar A, Salvio G, et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(7):801-6.
5. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006;114(7):630-6.
6. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;98(21):2290-5.
7. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke* 2000;31(10):2307-13.
8. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31(1):85-91.
9. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816-20.
10. Shibao C, Grijalva CG, Raj S, et al. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975-80.
11. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med* 2002;20(6):497-501.
12. Desboeuf K, Grau M, Riche F, et al. Prevalence and costs of parkinsonian syndromes associated with orthostatic hypotension. *Therapie* 2006;61(2):93-9.
13. Montastruc JL, Laborie I, Bagheri H, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clin Drug Invest* 1997;14(1):61-5.
14. van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, et al. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):734-9.
15. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(2):173-8.
16. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;13(9):930-6.
17. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens* 2013;15(3):147-53.
18. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993;3(1):57-5.
19. Deng JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, et al. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997;7:321-6.
20. Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. *Lancet* 1997;349:175.
21. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;10:35-42.
22. Mathias CJ, Young TM. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *Eur J Neurol* 2004;11:613-9.
23. Desboeuf K, Senard JM, Pavy-Le-Traon A, et al. Midodrine prescription practice at a University Hospital Center. *Therapie* 2000;55(5):613-7.
24. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension : a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38-48.
25. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al for the midodrine study group. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997;277:1046-51.
26. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;51:120-4.
27. Freeman R, Landsberg L. The treatment of orthostatic hypotension with dihydroxyphenylserine. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:296-304.
28. Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res* 2008;Suppl 1:25-9.
29. Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, et al. Heat-related morbidity in patients with orthostatic hypotension and primary autonomic failure. *Mov Disord* 2005;20(9):1213-9.
30. Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF, et al. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J* 1986;293(6543):353-4.
31. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329(9):611-5.
32. Winkler AS, Landau S, Watkins PJ. Erythropoietin treatment of postural hypotension in anemic type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy: a case study of four patients. *Diabetes Care* 2001;24(6):1121-3.
33. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63(4):513-8.

Memantine EG®

Memantine EG®	P.P. €
10mg x 56 filmomh. tab.	48,72
20mg x 98 filmomh. tab.	127,17

VERTRAAG HET VERVAL

* Voor de kostprijs van 12 maanden behandeling met het merkgeneesmiddel heeft uw patiënt minstens 14 maanden behandeling met Memantine EG® 20mg 98 filmomhulde tabletten (dit is geen indicator voor de behandelingsduur maar een prijsratio berekend op basis van het remgeld betaald door de actieve patiënt).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Memantine EG® 10-20 mg filmomhulde tabletten. 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg - 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 8,31 mg - 16,62 mg memantine. 3. FARMACEUTISCHE VORM Filmomhulde tablet. 4. THERAPEUTISCHE INDICATIES Behandeling van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer. 5. DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING De behandeling dient te worden ingesteld en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van dementie van het Alzheimer-type. De behandeling mag enkel ingesteld worden indien een zorgverlener beschikbaar is, die regelmatig toeziet op het juiste gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De tolerantie en dosering van memantine moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden, bij voorkeur binnen drie maanden na het begin van de behandeling. Daarna moeten het klinische voordeel van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling op regelmatige basis opnieuw geëvalueerd worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft en de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van de behandeling met memantine dient overwogen te worden als er geen therapeutisch effect meer aantoonbaar is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt. Memantine EG® dient eenmaal daags te worden toegediend en dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Volwassenen: Dosistitratie: De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze: Week 1 (dag 1-7): De patiënt dient een 5 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen. Week 2 (dag 8-14): De patiënt dient één filmomhulde tablet van 10 mg per dag in te nemen gedurende 7 dagen. Week 3 (dag 15-21): De patiënt dient een 15 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen. Vanaf Week 4: De patiënt dient een 20 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen. Onderhoudsdosis: De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg per dag. Ouderen: Op basis van de klinische studies is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag, zoals hierboven beschreven. Kinderen en adolescenten: niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Nierinsufficiëntie: Bij patiënten met een licht verstoorde nierfunctie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien de dosering na minstens 7 dagen behandeling goed wordt verdragen, zou de dosis volgens het standaard titratieschema kunnen worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie (Child-Pugh A en Child Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. 6. CONTRA-INDICATIES Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. 7. BIJWERKINGEN In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine en 1595 patiënten met placebo behandeld werden, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met memantine niet van die met placebo; de bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen met een hogere incidentie in de memantinegroep dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3 % vs respectievelijk 5,6 %), hoofdpijn (5,2 % vs 3,9 %), constipatie (4,6 % vs 2,6 %), slaperigheid (3,4 % vs 2,2 %) en hypertensie (4,1 % vs 2,8 %). De bijwerkingen hieronder opgesomd werden verzameld in klinische studies met memantine en sinds de introductie ervan op de markt. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Infecties en parasitaire aandoeningen: Soms: Schimmelinfecties. Immuunsysteemaandoeningen: Vaak: Geneesmiddelenovergevoeligheid. Psychische stoornissen: Vaak: Slaperigheid. Soms: Verwardheid, Hallucinaties¹. Niet bekend: Psychotische reacties². Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Duizeligheid, Evenwichtsstoornissen. Soms: Abnormale gang. Zeer zelden: Epilepsieaanvallen. Hartaandoeningen: Soms: Hartfalen. Bloedvataandoeningen: Vaak: Hypertensie. Soms: Veneuze trombo-embolie/trombo-embolie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Vaak: Dyspneu. Maagdarmstelselaandoeningen: Vaak: Constipatie. Soms: Braken. Niet bekend: Pancreatitis². Lever- en galaandoeningen: Vaak: Verhoogde leverfunctietesten. Niet bekend: Hepatitis. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: Hoofdpijn. Soms: Vermoeidheid. 1=Hallucinaties werden vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer. 2=Sporadische gevallen sinds het product op de markt is. De ziekte van Alzheimer werd in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, werden deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.fagg.be. 8. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN Eurogenerics NV. 9. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 10 mg: BE442522. 20 mg: BE442531. 10. AFLEVERING Op medisch voorschrift. 11. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST 09/2013.

Publieksprijs
28 x 1 mg: 98,63 €
Bf Categorie



AZILECT[®]

Once-Daily

1^{ste} add-on bij motorische fluctuaties met levodopa¹

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL AZILECT 1 mg tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat). **FARMACEUTISCHE VORM** Tablet. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** AZILECT is geïndiceerd voor de behandeling van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson (PD), als monotherapie (zonder levodopa) of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Rasagiline wordt oraal toegediend, in een dosering van 1 mg eenmaal per dag met of zonder levodopa. Rasagiline kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Ouderen: Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij oudere patiënten. **Pediatrische populatie:** Gebruik van AZILECT wordt niet aangeraden bij kinderen en adolescenten, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en doeltreffendheid. Patiënten met verminderde leverfunctie: Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is gecontraïndiceerd (zie "Contra-indicaties"). Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient voorkomen te worden. **Voorzichtigheid** is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Indien bij patiënten met een mild verminderde leverfunctie een verergering optreedt van mild naar matig, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt. Patiënten met verminderde nierfunctie: Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige behandeling met andere monoamine oxidase (MAO) remmers (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals Sint-Janskruid) of pethidine. Indien de behandeling met rasagiline gestaakt wordt, dienen minimaal 14 dagen te verstrijken alvorens gestart kan worden met een behandeling met MAO remmers of pethidine. Rasagiline is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. **BIJWERKINGEN** Tijdens het klinische programma voor rasagiline zijn in totaal 1361 patiënten behandeld met rasagiline gedurende 3076.4 patiëntenjaren. In de dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies zijn 529 patiënten behandeld met rasagiline 1 mg/dag gedurende 212 patiëntenjaren en 539 patiënten kregen placebo gedurende 213 patiëntenjaren. **Monotherapie:** De onderstaande lijst vermeldt de bijwerkingen die zijn gemeld met een hogere incidentie dan placebo in de placebo gecontroleerde studies, bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline kregen (rasagiline groep n=149, placebo groep n=151). Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn in schuine druk vermeld. Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$). Infecties en parasitaire aandoeningen: vaak: influenza (4.7% vs. 0.7%). Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen): vaak: huid carcinoom (1.3% vs. 0.7%). Bloed- en lymfestelselaandoeningen: vaak: leucopenie (1.3% vs. 0%). Immuunsysteemaandoeningen: vaak: allergie (1.3% vs. 0.7%). Voedings- en stofwisselingsstoornissen: soms: verminderde eetlust (0.7% vs. 0%). Psychische stoornissen: vaak: depressie (5.4% vs. 2%), hallucinaties (1.3% vs. 0.7%). Zenuwstelselaandoeningen: zeer vaak: hoofdpijn (14.1% vs. 11.9%). Soms: cerebrovasculair accident (0.7% vs. 0%). Oogaandoeningen: vaak: conjunctivitis (2.7% vs. 0.7%). Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vaak: vertigo (2.7% vs. 1.3%). Hartaandoeningen: vaak: angina pectoris (1.3% vs. 0%). Soms: myocard infarct (0.7% vs. 0%). Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen: vaak: rhinitis (3.4% vs. 0.7%). Maagdarmstelselaandoeningen: vaak: flatulentie (1.3% vs. 0%). Huid- en onderhuidaandoeningen: vaak: dermatitis (2.0% vs. 0%). Soms: vesiculobulleuze uitslag (0.7% vs. 0%). Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: vaak: pijn aan het skeletspierstelsel (6.7% vs. 2.6%), nekpijn (2.7% vs. 0%), artritis (1.3% vs. 0.7%). Nier- en urinewegaandoeningen: vaak: aandrang tot urineren (1.3% vs. 0.7%). Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: koorts (2.7% vs. 1.3%), malaise (2% vs. 0%). Aanvullende therapie: De onderstaande lijst geeft de bijwerkingen die zijn gemeld met een hogere incidentie dan placebo in de placebo gecontroleerde studies bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline innamen (rasagiline groep n=380, placebo groep n=388). Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo. Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn in schuine druk vermeld. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$). Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd: soms: huid melanoom (0.5% vs. 0.3%). Voedings- en stofwisselingsstoornissen: vaak: verminderde eetlust (2.4% vs. 0.8%). Psychische stoornissen: vaak: hallucinaties (2.9% vs. 2.1%), abnormale dromen (2.1% vs. 0.8%). Soms: verwardheid (0.8% vs. 0.5%). Zenuwstelselaandoeningen: zeer vaak: dyskinesie (10.5% vs. 6.2%). Vaak: dystonie (2.4% vs. 0.8%), carpal tunnel syndroom (1.3% vs. 0%), evenwichtsstoornissen (1.6% vs. 0.3%). Soms: cerebrovasculair accident (0.5% vs. 0.3%). Hartaandoeningen: soms: angina pectoris (0.5% vs. 0%). Bloedvataandoeningen: vaak: orthostatische hypotensie (3.9% vs. 0.8%). Maagdarmstelselaandoeningen: vaak: abdominale pijn (4.2% vs. 1.3%), constipatie (4.2% vs. 2.1%), misselijkheid en braken (8.4% vs. 6.2%), droge mond (3.4% vs. 1.8%). Huid- en onderhuidaandoeningen: vaak: uitslag (1.1% vs. 0.3%). Skeletspierstelsel – en bindweefselstoornissen: vaak: arthralgie (2.4% vs. 2.1%), nekpijn (1.3% vs. 0.5%). Onderzoeken: vaak: gewichtsverlies (4.5% vs. 1.5%). Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: vaak: vallen (4.7% vs. 3.4%). De ziekte van Parkinson wordt in verband gebracht met de symptomen hallucinaties en verwardheid. In postmarketing onderzoek worden deze symptomen ook waargenomen bij Parkinson patiënten die behandeld worden met rasagiline. Het is bekend dat ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en MAO remmers. In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom met agitatie, verwardheid, rigiditeit, pyrexie en myoclonus in patiënten die behandeld werden met antidepressiva/SNRI in combinatie met rasagiline. In klinisch onderzoek was gelijktijdig gebruik van fluoxetine of fluvoxamine niet toegestaan, maar de volgende antidepressiva in doses werden wel toegestaan in de rasagiline onderzoeken: amitriptyline ≤ 50 mg/dag, trazodon ≤ 100 mg/dag, citalopram ≤ 20 mg/dag, sertraline ≤ 100 mg/dag en paroxetine ≤ 30 mg/dag. Er zijn geen gevallen gemeld van serotoninesyndroom in het klinisch onderzoeksprogramma van rasagiline, waarin 115 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en tricyclische antidepressiva en 141 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en SSRI's/SNRI's. In de postmarketingperiode zijn meldingen geweest van verhoogde bloeddruk, waaronder zelden voorkomende gevallen van hypertensieve crisis gepaard gaande met innamen van onbekende hoeveelheden van tyraminerijk voedsel, bij patiënten die rasagiline gebruiken. Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelinteracties bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetische geneesmiddelen en MAO remmers. In de postmarketingperiode is er één melding geweest van verhoogde bloeddruk bij een patiënt die rasagiline gebruikte samen met de vasoconstrictor tetrahydrozoline hydrochloride voor oogheelkundig gebruik. Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten. Een overeenkomstig patroon van stoornissen in de impulsbeheersing met rasagiline zijn postmarketing gemeld, waaronder tevens dwangneuroses, obsessieve gedachten en impulsief gedrag. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma GmbH. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/04/304/003. **AFLEVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 11/2013. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.



Lundbeck

